

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



GENERALIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HANTZSCH DE PIRROLES.
APLICACIÓN EN SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD Y A
MOLECULAS ESPECÍFICAS

TESIS DOCTORAL DE:

VERÓNICA ESTÉVEZ CLOSAS

DIRIGIDA POR:

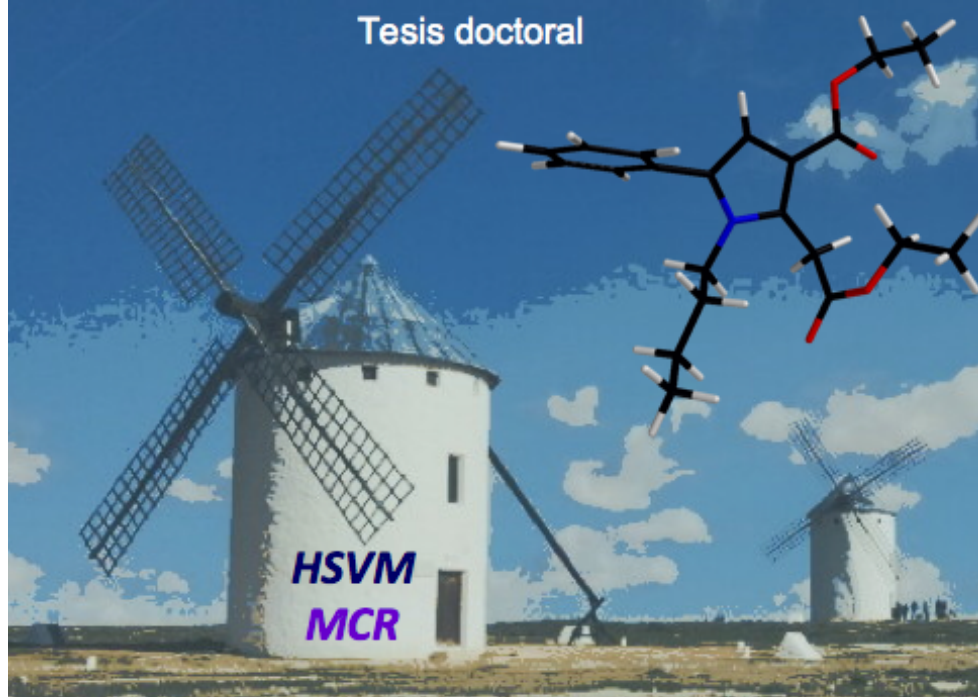
**JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ
MERCEDES VILLACAMPA**

Madrid, 2013



Generalización de la síntesis de Hantzsch de pirroles. Aplicación en síntesis orientada a la diversidad y a moléculas específicas

Tesis doctoral



Verónica Estévez Closas

Directores: José Carlos Menéndez
Mercedes Villacampa

Madrid, 2013

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**GENERALIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HANTZSCH DE
PIRROLES. APLICACIONES EN SÍNTESIS ORIENTADA A LA
DIVERSIDAD Y A MOLÉCULAS ESPECÍFICAS**

TESIS DOCTORAL

VERÓNICA ESTÉVEZ CLOSAS

Directores: José Carlos Menéndez Ramos
Mercedes Villacampa Sanz

Madrid, Febrero de 2013



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA
Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

MARÍA TERESA RAMOS GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

“Generalización de la síntesis de Hantzsch de pirroles. Aplicaciones en síntesis orientada a la diversidad y a moléculas específicas”

que presenta **Dña. Verónica Estévez Closas** como tesis doctoral, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de los Dres. D. José Carlos Menéndez Ramos y Dña. Mercedes Villacampa Sanz, Profesores Titulares de este Departamento.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid, a 21 de Febrero de dos mil trece.

Fdo. María Teresa Ramos García



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA
Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ RAMOS Y MERCEDES VILLACAMPA SANZ, PROFESORES TITULARES DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICAN:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

“Generalización de la síntesis de Hantzsch de pirroles. Aplicaciones en síntesis orientada a la diversidad y a moléculas específicas”

que presenta **Dña. Verónica Estévez Closas** como tesis doctoral, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección, y que autorizan su presentación.

En Madrid, a 21 de Febrero de 2013

Fdo. J. Carlos Menéndez Ramos

Fdo. Mercedes Villacampa Sanz

ÍNDICE

English summary	1
1. Introducción	27
1.1. Relevancia de los derivados de pirrol	29
1.2. Síntesis orientada a la diversidad	37
1.3. Reacciones multicomponente	43
1.4. Métodos de síntesis de pirroles: algunos antecedentes bibliográficos	49
1.4.1. Métodos de síntesis de pirroles no basados en reacciones multicomponente	49
1.4.2. Métodos de síntesis de pirroles basados en reacciones multicomponente	52
1.4.3. La síntesis de pirroles de Hantzsch	60
2. Objetivos	65
3. Generalización de la síntesis de Hantzsch de pirroles: estudios en disolución	73
3.1. Síntesis de Hantzsch de pirroles catalizada por ácidos de Lewis. Estudios de optimización	75
3.2. Estudio sistemático de la síntesis de Hantzsch de pirroles catalizada por el nitrato cérico amónico en metanol	86
3.3. Extensión de la reacción en disolución a la síntesis de pirroles fusionados	94
4. Síntesis de Hantzsch de pirroles en condiciones mecanoquímicas	101
4.1. Introducción	103
4.2. α -Iodación mecanoquímica de cetonas	107
4.3. Síntesis mecanoquímica de pirroles en ausencia de disolvente	110

4.4. Extensión de la reacción mecanoquímica a la síntesis de pirroles fusionados	116
4.5. Reacciones de Hantzsch dobles bajo condiciones mecanoquímicas	119

5. Aplicación de la reacción de Hantzsch generalizada a la síntesis orientada a moléculas objetivo concretas

5.1. Aplicación del método mecanoquímico a la síntesis de la atorvastatina	125
5.1.1. Introducción	125
5.1.2. Preparación de materiales de partida	129
5.1.3. Preparación de análogos simplificados de la atorvastatina	131
5.1.4. Síntesis de la lactona de la atorvastatina	132
5.2. Preparación de derivados de pirrol con actividad anti-tuberculosa potencial	135
5.2.1. Introducción	135
5.2.2. Intentos de preparación de híbridos pirrol-isoniazida unidos por el nitrógeno pirrólico	140
5.2.3. Preparación de híbridos pirrol-isoniazida mediante la formación de un enlace amida en la posición 3	143

6. Empleo de la reacción de Hantzsch generalizada en síntesis orientada a la diversidad

6.1. Introducción	151
6.2. Reacciones de acoplamiento intermolecular	154
6.3. Reacciones de acoplamiento intramolecular	157

7. Síntesis multicomponente de 2-pirrolin-5-onas

7.1. Introducción	163
7.2. Desarrollo de la reacción de Friedländer en lactamas para la preparación de análogos de la neocriptolepina	167

8. Síntesis quimio- y diastereoselectiva de hexahidropirrolo-[3,2-<i>b</i>]indoles	173
8.1. Introducción	175
8.2. Optimización de la síntesis de derivados de pirrolo-[3,2- <i>b</i>]indol	180
 9. Síntesis de piridopirimidinas mediante reacciones de inserción de isonitrilo catalizadas por paladio	187
9.1. Introducción	189
9.2. Optimización de la síntesis de pirido[3,2- <i>d</i>]pirimidinas	193
9.3. Síntesis de piridopirimidinas	198
 10. Experimental section	203
 11. Conclusiones	374
 12. Apéndice: espectros representativos	383

ENGLISH SUMMARY

1. INTRODUCTION

Pyrrole, which is found as a structural fragment of a broad range of natural products and drug molecules, is one of the most important simple heterocycles and is also of growing relevance in materials science. It was first isolated in 1857 from the products of bone pyrolysis, and identified as biologically relevant when it was recognized as a structural fragment of heme and chlorophyll. The current importance of pyrrole can be summarized in the following points:

(a) The pyrrole nucleus is widespread in nature, and, as previously mentioned, is the key structural fragment of heme and chlorophyll, two pigments essential for life. Representative examples of pyrrole-containing secondary metabolites (Figure 1) include some antibacterial 3-halopyrroles such as pentabromopseudodiline and pioluteorine, both isolated from bacterial sources. Pyrrole moieties are particularly prominent in marine natural products, including dimeric structures such as nakamuric acid¹ and the axially chiral marinopyrroles, which showed good activity against

¹ For a summary of the structures of these alkaloids, see: D. P. O'Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografos and P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 4762.

metacillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains.² We will finally mention the storniamide family, isolated from a variety of marine organisms (mollusks, ascidians, sponges) and containing 3,4-diarylpyrrole fragments. A number of O-methylated analogues of storniamide A have shown potent activity as inhibitors of the multidrug resistance (MDR) phenomenon,³ which can be considered as the main obstacle to success in anticancer chemotherapy.

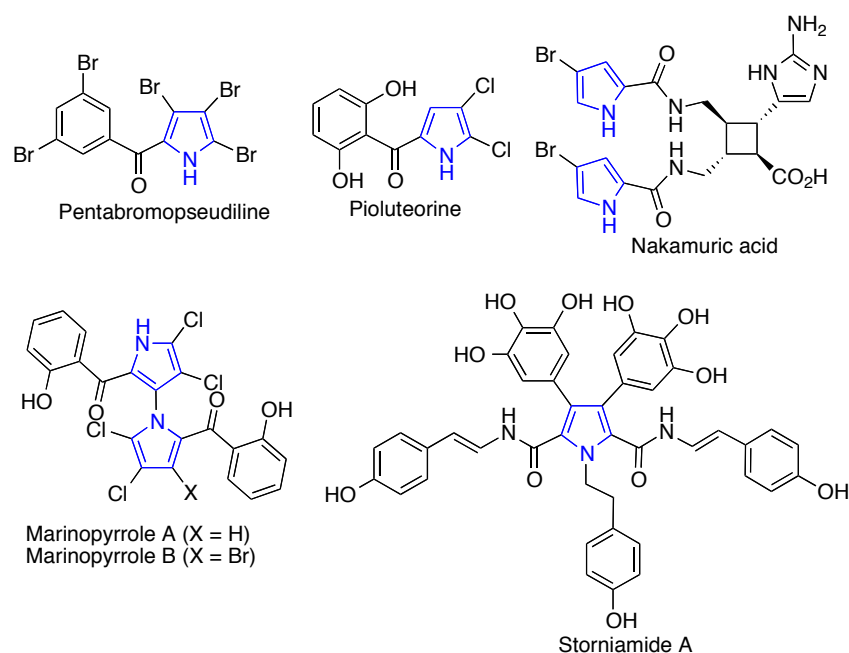


Figure 1

(b) One interesting property of natural and unnatural products containing polypyrrole structural fragments is that they are often involved in coordination and molecular recognition phenomena. Besides the classical

² C. C. Hughes, A. Prieto-Davo, P. R. Jensen and W. Fenical, *Org. Lett.* 2008, **10**, 629.

³ D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Sehon and Q. Jin, *J. Org. Chem.* 1999, **121**, 54.

example of the tetrapyrrole nucleus of the porphyrins and hemoglobin, we will also mention the case of the bacterial red pigment prodigiosin, synthesized by bacteria belonging to the *Serratia* genus, and which has antibiotic properties.⁴ This compound has been shown to behave as a transporter of chloride anions and protons across phospholipid membranes thanks to the association of its protonated form with chloride anion, leading to a lipophilic species (Scheme 1).⁵

(c) Besides the above mentioned natural products, pyrrole substructures are present in a large number of bioactive compounds including HIV fusion inhibitors⁶ and antitubercular compounds,^{7,8} among many others. As examples of pyrrole derived drugs, we will mention the non-steroidal antiinflammatory compounds tolmetin and zomepirac, the anticancer drug candidate tallimustine and the cholesterol-lowering agent atorvastatin, which is the top-selling drug in history (Figure 2).

(d) Pyrrole derivatives are particularly important in materials science. This is a very extensive field, which cannot be adequately summarized in the context of this Introduction. Among the many possible examples, we will mention the existence of semiconducting materials derived from hexa(N-pyrrolyl)benzene,⁹ glucose sensors based on polypyrrole-latex materials.¹⁰

⁴ N. R. Williamson, H. T. Simonsen, R. A. Ahmed, G. Goldet, H. Slater, L. Woodley, F. J. Leeper and G. P. Salmond, *Mol. Microbiol.* 2005, **56**, 971.

⁵ J. L. Seganish and T. J. Davis, *Chem. Commun.* 2005, 5781.

⁶ C. Teixeira, F. Barbault, J. Rebehmed, K. Liu, L. Xie, H. Lu, S. Jiang, B. Fan and F. Maurel, *Bioorg. Med. Chem.* 2008, **16**, 3039.

⁷ M. Biava, G. C. Porretta, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafic and F. Manettic, *Bioorg. Med. Chem.* 2004, **12**, 1453.

⁸ M. Protopopova, E. Bogatcheva, B. Nikonenko, S. Hundert, L. Einck and C. A. Nacy, *Med. Chem.* 2007, **3**, 301.

⁹ Lazerges, K. I. Chane-Ching, S. Aeiayach, S. Chelli, B. Peppin-Donnat, M. Billon, L. Lombard, F. Maurel and M. Jouini, *J. Solid State Electrochem.* 2009, **13**, 231.

¹⁰ A. Kros, S. W. F. M. van Hövel, R. J. M. Nolte and N. A. J. M. Sommerdijk, *Sensors Actuators B* 2001, **80**, 229.

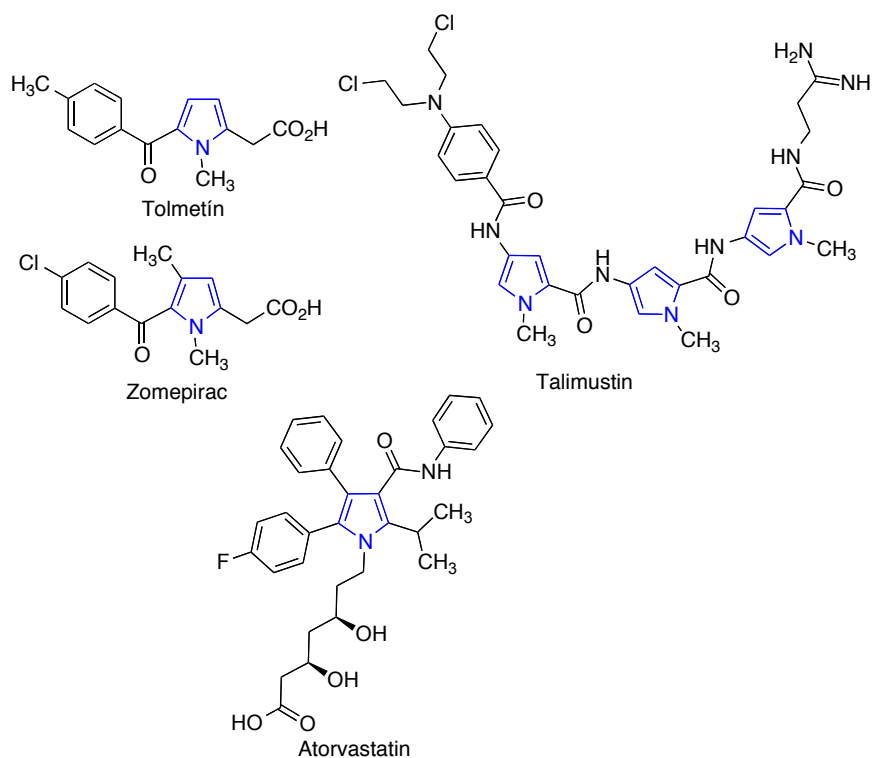


Figure 2

and polypyrrole materials for the detection and discrimination of volatile organic compounds.¹¹ Derivatives of the 4,4-difluoro-4-boradipyrin system (BODIPY) have a strong absorption in the UV and emit very intense fluorescence. These compounds have many applications as chemosensors, for laser manufacture, image diagnosis, etc.¹²

In spite of the existence of a variety of approaches to substituted pyrroles, including the classical Knorr, Paal–Knorr and Hantzsch reactions, their synthesis remains challenging because it often poses difficult problems of regioselectivity and is often complicated by the low chemical stability of many pyrrole derivatives, which leads to their degradation unless the

¹¹ S. Hamilton, M. J. Hepher and J. Sommerville, *Sensors Actuators B* 2005, **107**, 424.

¹² For a review, see: A. Loudet and K. Burgess, *Chem. Rev.* 2007, **107**, 4891.

reaction conditions are very mild. Therefore, the efficient synthesis of highly substituted pyrroles remains far from trivial.

In view of its named reaction status, it is surprising that the Hantzsch pyrrole synthesis has received little attention in the literature. In a study published in 1970, Roomi and MacDonald mentioned that, in spite of the 80 year period lapsed since the date of Hantzsch's original paper, which describes a single experiment,¹³ they had located only eight additional examples in the literature, proceeding in yields below 45% and allowing very little structural variation, which was limited to alkyl substituents at C-4 and C-5. These authors extended slightly the scope of the reaction and prepared compounds with substituents different from methyl at C-2 and esters different from ethyl at C-3, and they also obtained pyrroles with $R^5 = H$. Nevertheless, yields remained below 50% and the preparation of N-substituted pyrroles was not possible.¹⁴ More recent examples of the Hantzsch pyrrole synthesis under traditional conditions still suffer from these limitations. Recently, three-component variations of the Hantzsch pyrrole synthesis have been reported under non-conventional conditions, but they lack generality. In 1998, Jung reported a solid phase version of the reaction,¹⁵ which allowed the preparation of N-substituted pyrroles (but not of their unsubstituted counterparts) and was restricted to a methyl group at C-2 and a carbamoyl at C-3. On the other hand, it allowed the introduction of aryl substituents at C-4 and, in one case, at C-5. However, the authors fail to report any yields. The latest significant advance in this area was due to Cosford and involved the use of flow conditions, which

¹³ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, **23**, 1474.

¹⁴ M. W. Roomi and S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* 1970, **48**, 1689.

¹⁵ A. W. Trautwein, R. D. Süßmuth and G. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, **8**, 2381.

were focused on the preparation of carboxylic acids and their subsequent transformation into amides, although they also examined the synthesis of some esters during preparatory studies. Very high temperatures (200 °C) were required, although reaction times were short (8 min).¹⁶ These precedents are summarized in Figure 3, which proves that the Hantzsch reaction is still far from being a general pyrrole synthesis.

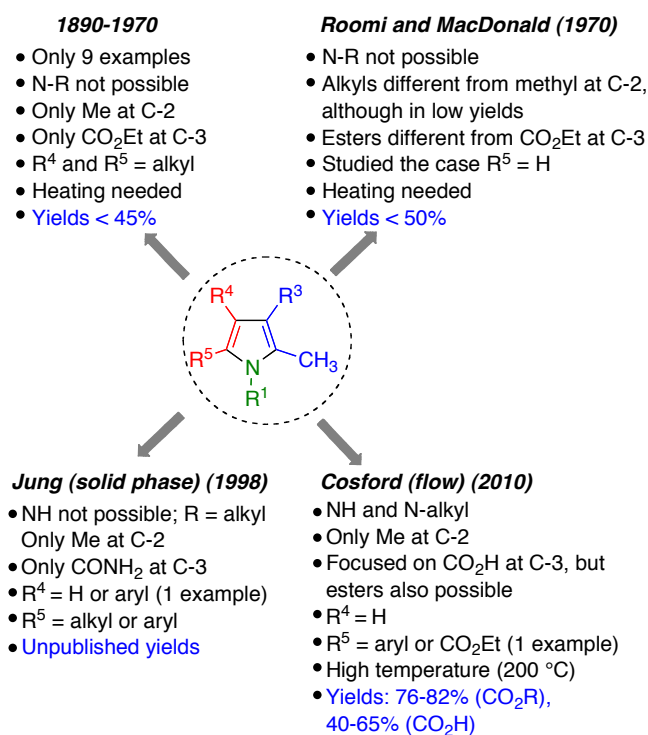


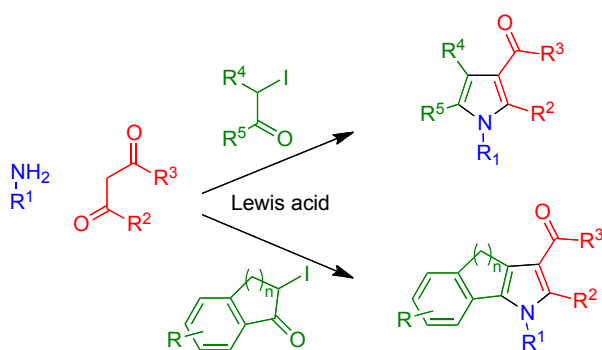
Figure 3

¹⁶ A. Herath and N. D. P. Cosford, *Org. Lett.* 2010, **12**, 5182.

2. OBJECTIVES

The central objective of the present work consists on the development of a general, multicomponent version of the Hantzsch pyrrole synthesis, and the verification of its synthetic utility through its application both in target-oriented and diversity-oriented synthesis. In this context, the following specific objectives were proposed:

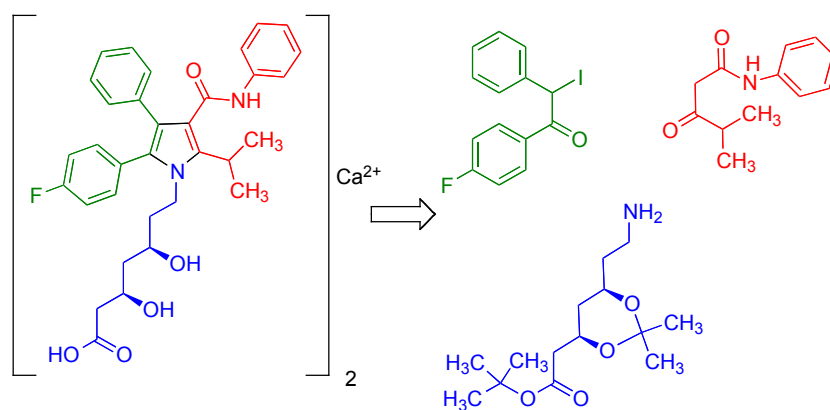
1. Development of a multicomponent protocol for the Hantzsch synthesis of pyrroles under mild reaction conditions, starting from primary amines, α -haloketones and β -dicarbonyl compounds in the presence of Lewis acids. Besides studying the scope of the method in terms of the range of tolerated substituents and functional groups, we planned its application for the synthesis of fused pyrroles, namely benzo[*g*]indole and indeno[3,2-*b*]pyrrole derivatives (Scheme 1).



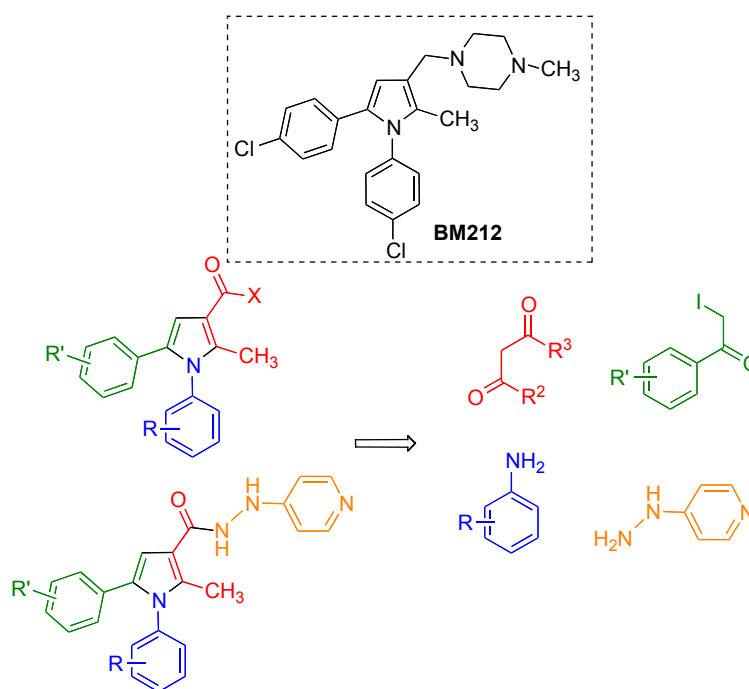
Scheme 1

- 2 Development of a sequential multicomponent process combining the α -iodination of ketones and the multicomponent Hantzsch pyrrole synthesis to yield a single, solvent-free process carried out under non-conventional conditions involving high-speed vibration milling (HSVM).

3. Application of the generalized Hantzsch reaction to target-oriented synthesis. For this purpose, we chose two types of pyrrole derivatives with interesting biological activities:
- (a) Atorvastatin, an antihypercholesterolemic drug that can be viewed as the most important pyrrole derivative because it is the top-selling drug in history. Its preparation was proposed according to the retrosynthetic process shown in Scheme 3.
 - (b) Pyrrole derivatives with potential activity against tuberculosis, which were designed by analogy with compound BM212, as well as hybrid systems containing an isoniazide unit to increase their activity against *Mycobacterium tuberculosis* (Scheme 4).

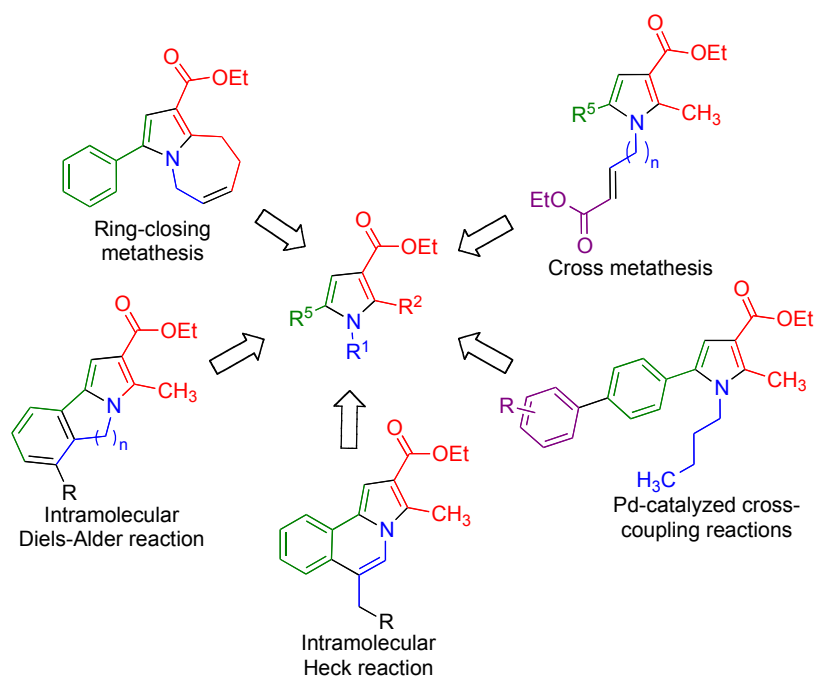


Scheme 3



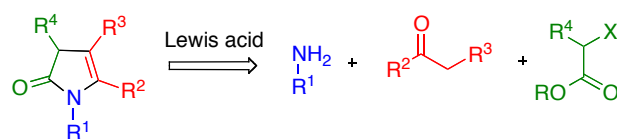
Scheme 4

4. Application of the generalized Hantzsch reaction to diversity-oriented synthesis. To this end, we planned the preparation of pyrrole derivatives able to participate at a later stage in intra- and intermolecular complexity-generating reactions (Scheme 5).



Scheme 5

5. Extension of the Hantzsch reaction to the hitherto unexplored preparation of 2-pyrrolin-5-one derivatives (Scheme 6).

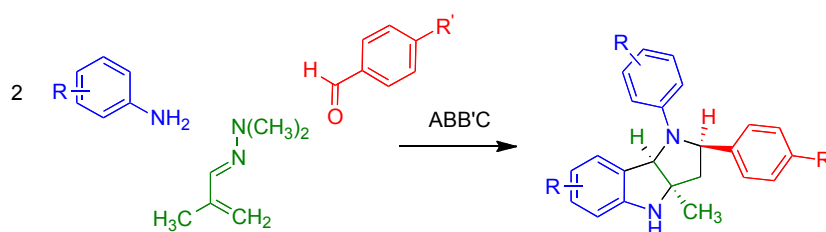


Scheme 6

In addition to these main objectives, we developed two complementary ones:

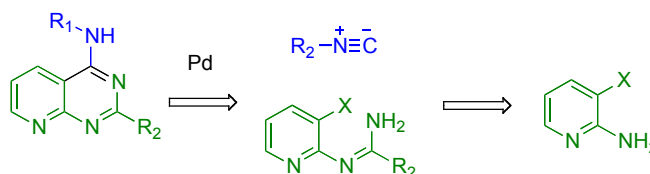
6. Development of conditions for the synthesis of hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole derivatives through a chemodifferentiating ABB'C multicomponent reaction starting from aromatic amines, α,β -

unsaturated *N,N*-dimethylhydrazones and aromatic aldehydes (scheme 7).



Scheme 7

- Finally, during a stay in the group of Professor Romano V.A. Orru at Vrije University in Amsterdam, the Pd-catalyzed insertion of isonitrile into halopyridines to give pyridopyrimidines was studied (Scheme 8).



Scheme 8

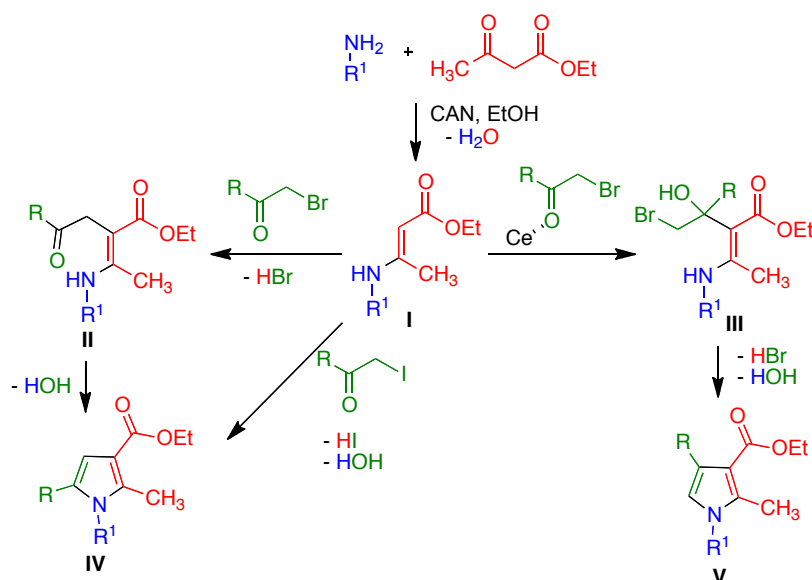
3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Generalized Hantzsch pyrrole synthesis: Studies in solution

Because of the experience gained by our group in the use of cerium(IV) ammonium nitrate ((NH₄)₂Ce(NO₃)₆, CAN) as a catalyst,¹⁷ our study started with the CAN-catalyzed reaction between butylamine, ethyl acetoacetate and 4-chlorophenacyl bromide, which led to a mixture of the two possible regioisomeric pyrroles **IV** and **V**. We explained the formation of the C₄-

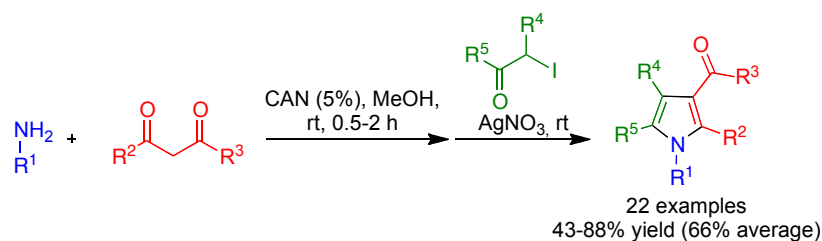
¹⁷ Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805.

substituted regioisomer **V** by an increase in the reactivity of the α -haloketone carbonyl by coordination to the Lewis acid (Scheme 9). When we used phenacyl iodide, we observed the exclusive formation of the expected C₅-substituted regioisomer **IV**, albeit in moderate yield owing to the competitive reductive deiodination of the starting α -iodoketone by the HI liberated in the pyrrole synthesis.



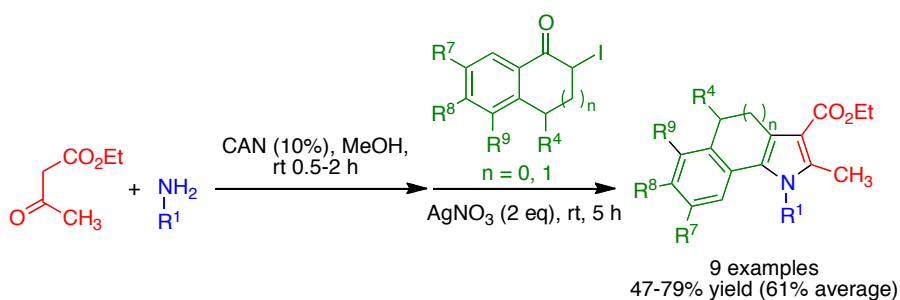
Scheme 9

After extensive optimization work, we concluded that this side reaction was best avoided by addition of 1 eq of silver nitrate in methanol, which was employed as the reaction medium (Scheme 10). The reaction tolerates the presence of hydrogen, primary and secondary alkyl, aryl and arylalkyl substituents in the starting amine (R^1), several primary alkyl substituents at R^2 , ester, amide or ketone functional groups at the pyrrole C-3 position, H or alkyl groups at C-4 and alkyl, aryl or heteroaryl substituents at C-5.



Scheme 10

The method was also adapted to the synthesis of fused pyrroles by employing cyclic α -iodoketones as one of the components. A higher catalyst loading was necessary in this case, together with the use of two equivalents of silver nitrate (Scheme 11).

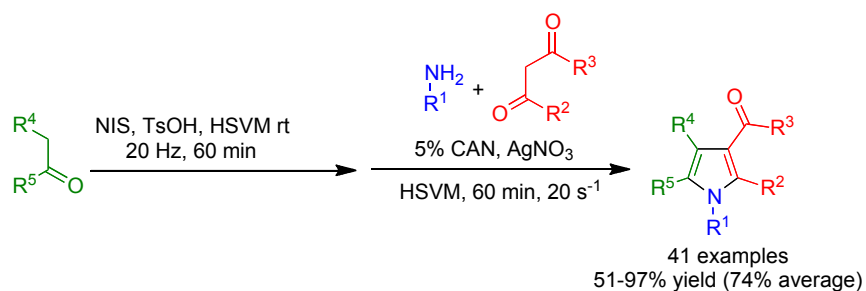


Scheme 11

3.2. Generalized Hantzsch pyrrole synthesis under mechanochemical conditions

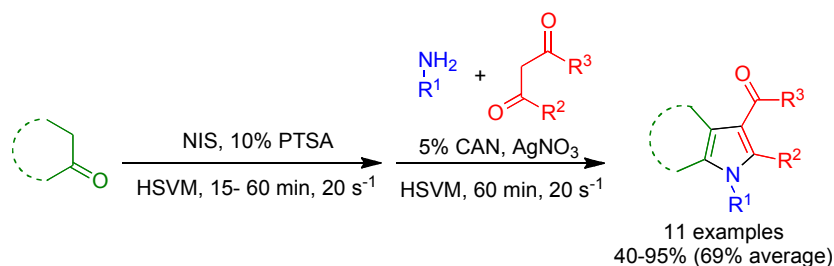
The previously described conventional conditions sometimes gave relatively low yields because of the reaction between the starting α -iodoketone and methanol. This shortcoming was overcome by performing the reaction under high-speed vibration milling conditions, which allowed a solvent-free operation. Furthermore, the mechanochemical protocol also allowed the efficient synthesis of the starting α -iodoketones from the corresponding ketone and N-iodosuccinimide in the presence of *p*-

toluenesulfonic acid, and we discovered that both reactions could be combined into a single sequential multicomponent protocol (Scheme 12).



Scheme 12

The comparison of the conventional and mechanochemical methods revealed the latter to be faster and significantly more efficient, although we noticed that it was not suitable for reactions employing very volatile starting ketones, like acetone. This is not a limitation of the method *per se*, but only of our equipment, which is not hermetic enough to prevent evaporation of this reagent. Furthermore, the new conditions had a broader scope and were shown not to affect the integrity of a stereocenter adjacent to a carbonyl group. They were extended to the preparation of fused pyrroles (Scheme 13) and were also employed to carry out the first examples of double Hantzsch pyrrole syntheses, affording symmetric compounds bearing two pyrrole rings (Figure 4).



Scheme 13

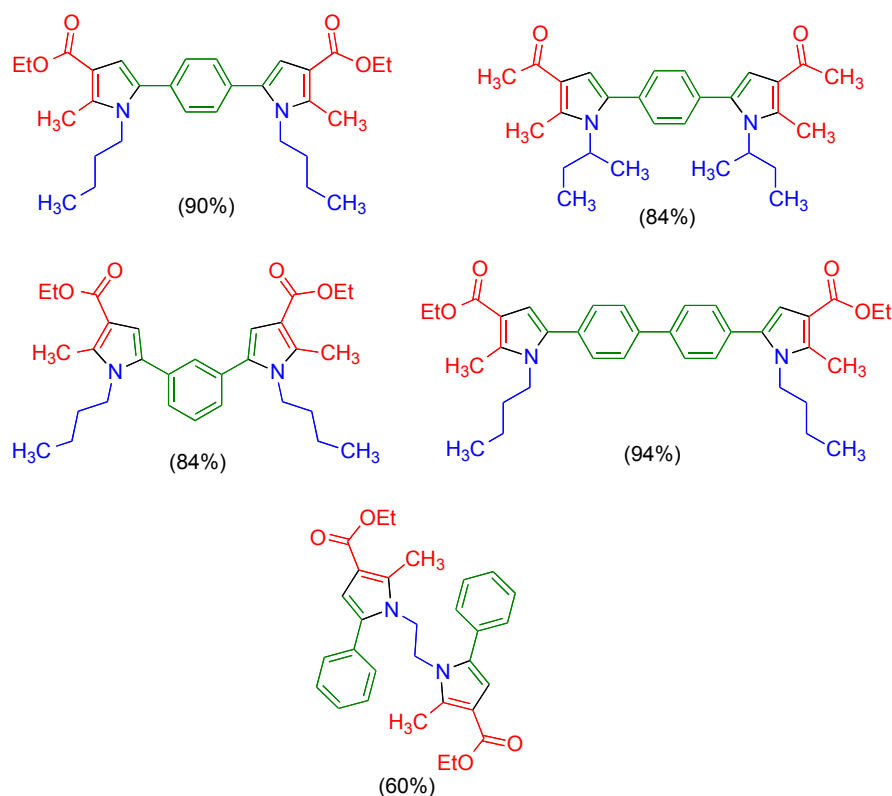


Figure 4

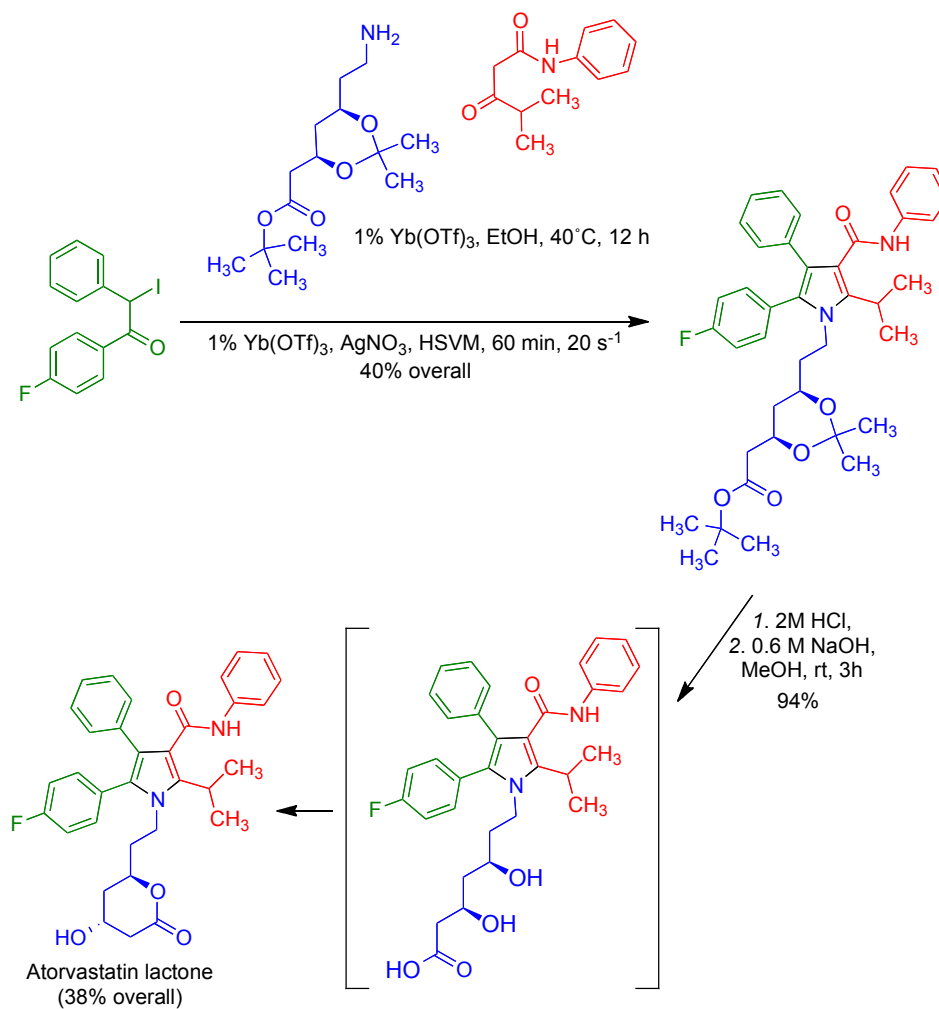
3.3. Application of the mechanochemical Hantzsch pyrrole synthesis to target-oriented synthesis

Atorvastatin, a cholesterol-lowering agent, is the best-selling drug in history,¹⁸ which has led to a considerable interest in its synthesis,¹⁹ particularly in the development of methods for the preparation of its chiral side chain. The synthesis of the pyrrole core, on the other hand, has received only cursory attention, and is usually achieved by Paal-Knorr cyclization of a complex tricarbonyl precursor that has to be synthesized previously. Our route towards atorvastatin lactone is summarized in

¹⁸ http://www.crainsnewyork.com/article/20111228/HEALTH_CARE/111229902 (retrieved on 8-02-2013).

¹⁹ Reviews: (a) Casar, Z. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 816. (b) Jie-Jack, L.; Douglas, S. J.; Drago, R. S.; Bruce, D. R. *Contemporary Drug Synthesis*. Wiley-Interscience, 2004.

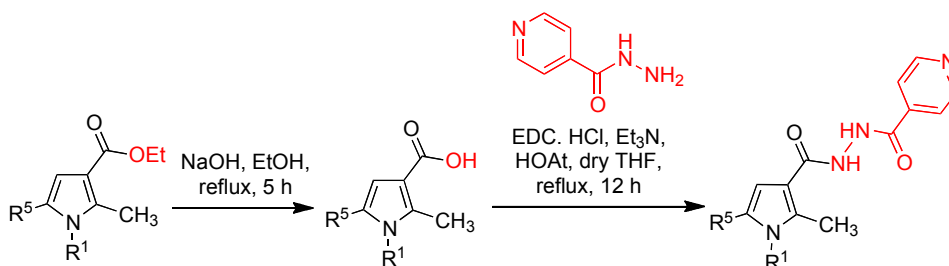
Scheme 14 and required a change in the catalyst for the Hantzsch reaction, since the CAN-catalyzed reaction gave a complex mixture, probably because it promoted the deprotection of the acetal group. We identified ytterbium triflate as a suitable alternative, although the enaminone formation was quite slow in its presence and required heating to 40 °C. Atorvastatin lactone has been transformed into atorvastatin calcium in many occasions.²⁰



Scheme 15

²⁰ Lee, H. W.; Kim, Y. M.; Yoo, C. L.; Kang, S. K.; Ahn, S. K. *Biomol. Ther.* **2008**, 16, 28.

We also investigated the synthesis of pyrrole derivatives related to BM212, a lead compound in this area developed by Biava and Porreta²¹ and whose target seems to be MmpL3, a specific transport protein present in the mycobacterial cell membrane.²² After screening a representative subset of our pyrrole library in collaboration with the “Drug Discovery Unit for Diseases of the Developing World (DDW)” at GlaxoSmithKline, Tres Cantos, we selected three compounds for further studies, and created a multitarget hybrid compounds by attaching to them a side chain corresponding to the antitubercular agent isoniazid (Scheme 16).



Scheme 16

3.4. Application of the mechanochemical Hantzsch pyrrole synthesis to diversity-oriented synthesis

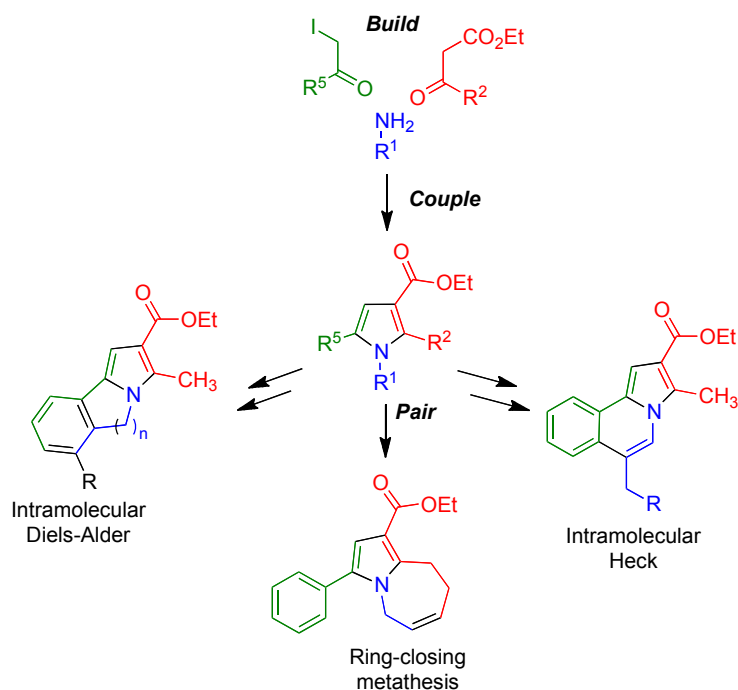
We decided to further verify the generality of our mechanochemical protocol by applying it to the construction of structurally diverse heterocyclic scaffolds, based on the “build/couple/pair” principle.²³ To this

²¹ Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Battilocchio, C.; Alfonso, S.; de Logu, A.; Manetti, F.; Botta, M. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 593.

²² La Rosa, V.; Poce, G.; Ortiz Canseco, J.; Buroni, S.; Pasca, M. R.; Biava, M.; Raju, R. M.; Porretta, G. C.; Alfonso, S.; Battilocchio, C.; Javid, B.; Sorrentino, F.; Iorger, T. R.; Sacchetti, J. C.; Manetti, F.; Botta, M.; De Logu, A.; Rubin, E. J.; De Rossi, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 324.

²³ (a) Nielsen, T.E.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48. (b) Morton, D.; Leach, S.; Cordier, C.; Warriner, S.; Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 104. (c) Schreiber, S.L. *Nature* **2009**, *457*, 153.

end, we chose some examples of building blocks for the multicomponent reaction (*build* phase) so that they contained functional groups suitable for carrying out complexity-generating reactions at a later stage. Thus, after coupling the building blocks via our multicomponent protocol (*couple* phase), and, in some cases, carrying out suitable postcondensation transformations (*e.g.* cross-metathesis reactions), we carried out several types of cyclization processes involving ring-closing metathesis, intramolecular Diels-Alder and intramolecular Heck reactions, and leading to structurally varied scaffolds (*pair* phase).

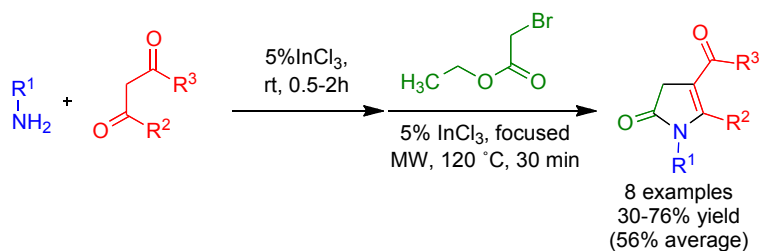


Scheme 17

3.5. Multicomponent synthesis of 2-pyrrolin-5-ones

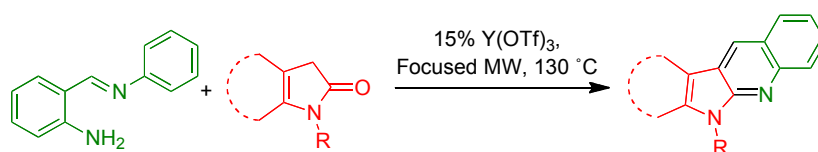
In an effort to further extend the scope of the Hantzsch pyrrole synthesis, we investigated its application to the synthesis of 2-pyrrolin-5-ones, which

required the use of α -haloesters as starting materials. The lower reactivity of the ester group led to the need for harsher reaction conditions, which were achieved by carrying out the reaction in a focused microwave reactor under solvent-free conditions, in the presence of indium trichloride as the catalyst. The optimized conditions allowed access to a library of 2-pyrrolin-5-ones substituted at their 1 and 2 positions with alkyl or arylalkyl groups and having ester or ketone functions at C-3, in moderate to good yields (Scheme 18).



Scheme 18

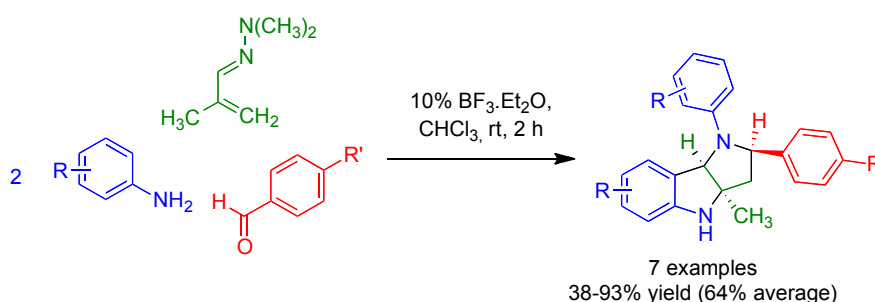
2-Pyrrolin-5-ones were considered as potential starting materials for the preparation of pyrrolo[2,3-*b*]quinoline systems, which are interesting because they can be viewed as analogues of neocryptolepin, a natural alkaloid isolated from the root of *Cryptolepis sanguinolenta* with a potent antimalarial activity. With this goal in mind, a preliminary investigation of the microwave-assisted Friedländer-Borsche reactions with model lactam substrates was carried out (Scheme 19).



Scheme 19

3.6. Chemo- and diastereoselective synthesis of hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indoles

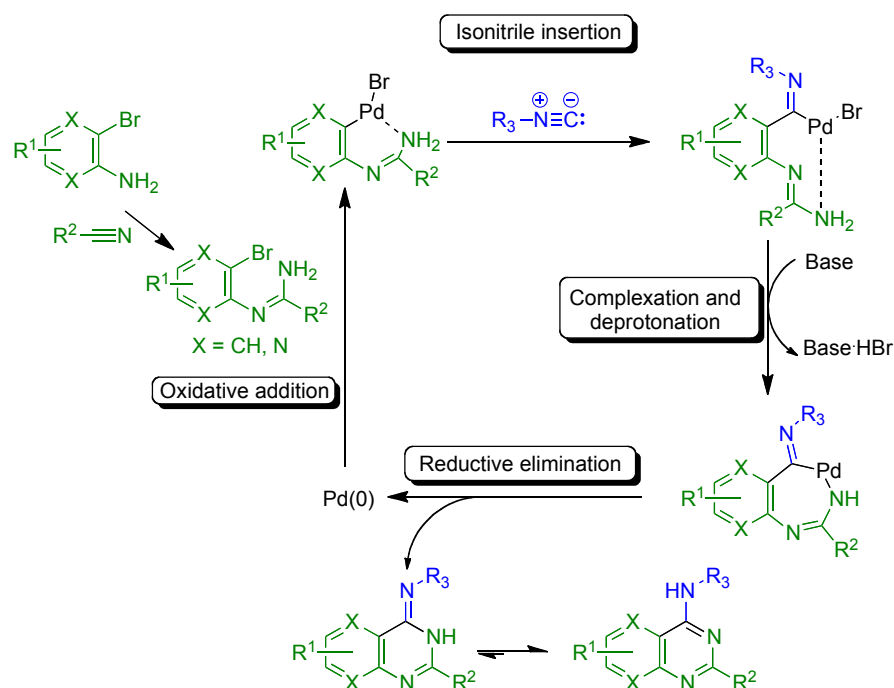
A chemodifferentiating ABB'C multicomponent reaction starting from aromatic amines, α,β -unsaturated *N,N*-dimethylhydrazones and aromatic aldehydes was developed that diastereoselectively afforded natural product-like hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole derivatives bearing three adjacent stereocenters, one of which is quaternary (Scheme 20).



Scheme 20

3.7. Synthesis of pyridopyrimidines by Pd-catalyzed isonitrile insertion reactions

Finally, we studied the Pd-catalyzed insertion of isonitriles into amidinohalopyridines to give pyridopyrimidines, based on the isoelectronicity between the isonitrile group and carbon monoxide (Scheme 21). This part of the work was performed during a stay in the group of Professor Romano V.A. Orru at Vrije University in Amsterdam.



Scheme 21

4. SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. The cerium(IV) ammonium nitrate-catalyzed reaction between primary amines, β -dicarbonyl compounds and α -iodoketones regioselectively affords highly substituted pyrroles *via* a sequential multicomponent process endowed with much more generality than the conventional reaction. The addition of silver nitrate avoids the competitive reductive dehalogenation of the α -iodoketones.
2. The Hantzsch reaction, preceded by the *in situ* preparation of the starting α -iodoketone, was performed under mechanochemical conditions, using high-speed vibrating milling (HSVM). This new method is more general, affords better yields and needs shorter reaction times than the solution protocol, and constitutes the first

example of a multicomponent reaction promoted exclusively by mechanical energy.

3. The use of cyclic ketones and diketones as substrates allows to extend the multicomponent method to the preparation of complex pyrrole derivatives such as benzo[*g*]indoles, indeno[1,2-*b*]pyrroles and bispyrroles.
4. The mechanochemical Hantzsch pyrrole synthesis, carried out in the presence of ytterbium triflate, allowed the first synthesis of atorvastatin via a Hantzsch reaction, leading to a very short and convergent synthesis of this cholesterol-lowering drug.
5. Some of the pyrroles synthesized were active against *Mycobacterium tuberculosis* and their structures were used as the basis for the design of a new class of compounds with potential activity as multi-target antituberculars by incorporation of an isoniazide fragment at the pyrrole C-3 position, which was achieved using peptide synthesis methodology.
6. Within the scope of diversity-oriented synthesis (DOS), the application of the *build/couple/pair* strategy starting from polyfunctionalized pyrroles prepared by the mechanochemical method allowed access of several unusual heterocyclic frameworks based on intramolecular ring-closing metathesis, Diels-Alder and Heck reactions.
7. The first Hantzsch-type synthesis of 2-pyrrolin-5-ones was developed. A preliminary study of the use of these materials as starting materials for the synthesis of simplified analogues of the antimalarial neocryptolepine through a focused microwave-promoted Friedländer reaction was carried out.

8. The reaction between aryl amines, aryl aldehydes and methacrolein dimethylhydrazone in the presence of boron trifluoride diethyl etherate in chloroform allows the diastereoselective synthesis of pyrrolo[3,2-b]indole structures. This reaction is one of the few known examples of a chemodifferentiating ABB'C four-component reaction, and it generates two cycles, two C-C, two C-N bonds and three stereocenters, one of which is quaternary, in a single operation.
9. The effective synthesis of pyridopyrimidine scaffolds from amidinoalopyridines is an example of the power of the Pd-catalyzed isonitrile insertion methodology for the synthesis of structurally varied heterocycles.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RELEVANCIA DE LOS DERIVADOS DE PIRROL

El pirrol se aisló por primera vez en 1857 al estudiar los productos generados en la pirólisis de huesos, pero el interés por este heterociclo sólo se despertó cuando se estudiaron los productos de degradación de dos pigmentos esenciales para la vida, el hemo y la clorofila. Se descubrió posteriormente que estos dos compuestos se biosintetizan a partir del porfobilinógeno, el único derivado aromático del pirrol que tiene un papel, aunque de importancia vital, en el metabolismo primario (figura 1.1)

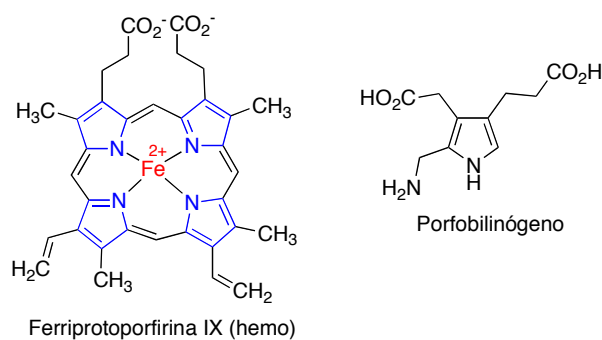


Figura 1.1

La importancia del pirrol puede resumirse en los cinco puntos que se desarrollan a continuación:

1. El núcleo del pirrol está ampliamente distribuido en la naturaleza, principalmente en forma de sistemas heterocíclicos fusionados. Existen también algunos ejemplos de productos naturales bioactivos que contienen anillos individuales de pirrol, entre los que pueden mencionarse algunos 3-halopirroles que presentan actividad antibacteriana como la pentabromopseudilina, aislada de la bacteria *Alteromonas luteo-violaceus*,²⁴ y la pioluteorina, procedente de *Pseudomonas aeruginosa*.²⁵ También se conoce un grupo de alcaloides “diméricos” que contienen anillos de pirrol e imidazol, uno de cuyos representantes es el antibiótico conocido como ácido nakamúrico.²⁶ Otro tipo de alcaloides pirrólicos diméricos polihalogenados son los marinopirroles, aislados de una cepa marina de *Streptomyces* y que han mostrado una interesante actividad antibacteriana en cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metacilina, además de la peculiaridad de poseer quiralidad de origen axial.²⁷ Mencionaremos, por último, otra familia de alcaloides, procedentes también de diversos organismos marinos (moluscos, ascidias, esponjas), que contienen fragmentos de 3,4-diarilpirrol, como la storniamida A y la ningalina B, que puede considerarse como una lactona derivada de un ácido pirrol-2-carboxílico. Cabe destacar que numerosos análogos O-metilados de la

²⁴ Pudleiner, H.; Laatsch, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 423.

²⁵ Davies, D. G.; Hoge, P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1673.

²⁶ Puede consultarse un resumen de las estructuras de estos alcaloides y otros relacionados en: (a) O'Malley, D. P.; Li, K.; Maue, M.; Zografos, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4762. (b) Köck, M.; Grube, A.; Seiple, I. B.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6586.

²⁷ Hughes, C. C.; Prieto-Davo, A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 629.

ningalina B²⁸ y de la storniamida A²⁹ han mostrado una potente actividad como inhibidores del fenómeno de resistencia múltiple a agentes antitumorales (MDR) (figura 1.2).³⁰

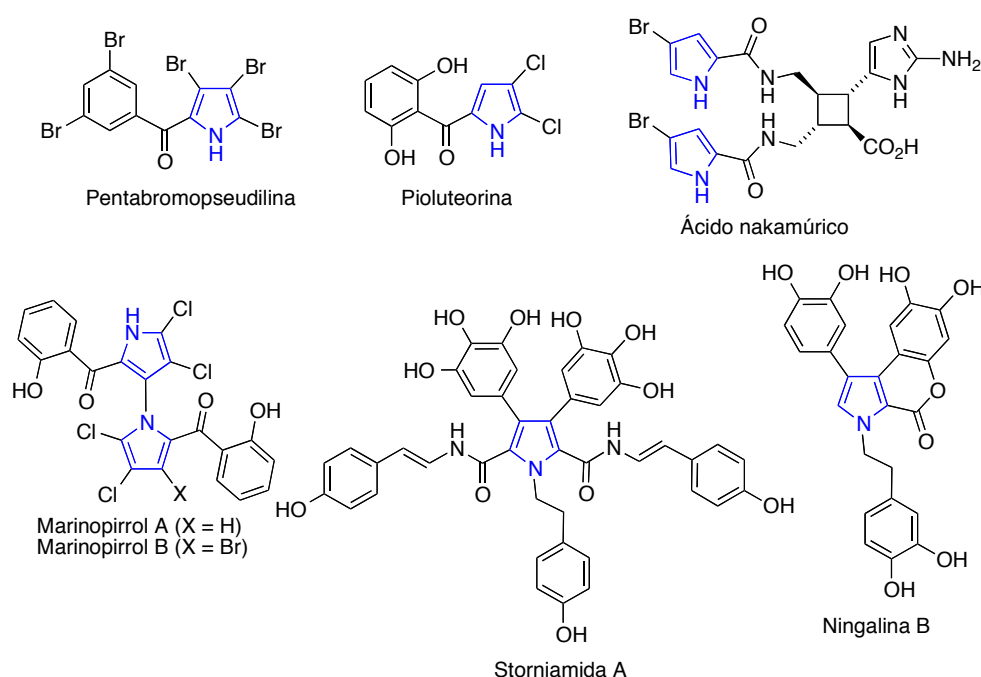


Figura 1.2

Un ejemplo de la capacidad de los derivados pirrólicos de participar en fenómenos de reconocimiento molecular se encuentra en el colorante

²⁸ Tao, H.; Hwang, I.; Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5979.

²⁹ (a) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C.A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 54. (b) Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2479.

³⁰ Algunas revisiones: (a) Wiese, M.; Pajeva, I. K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 685. (b) Teodori, E.; Dei, S.; Scapecchi, S.; Gualtieri, F. *Il Farmaco* **2002**, 57, 385. (c) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 159. (d) Robert, J.; Jarry, C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4805. (e) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Med. Chem. Rev. Online* **2004**, 1, 419. (f) Seelig, A.; Gatlik-Landwojtowicz, E. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 135. (g) Pleban, K.; Ecker, E. F. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 153. (h) Raub, T. J. *Mol. Pharmacol.* **2006**, 3, 3.

Prodigiosina

HCl \rightleftharpoons - HCl

Transporte a través de membranas

Esquema 1.1

2. El núcleo de pirrol está también presente en la estructura de numerosos compuestos con actividad farmacológica, incluyendo inhibición de la fusión del virus HIV,³³ propiedades antimicobacterianas³⁴

³⁴ Biava, M.; Porretta, G. C.; Deidda, D.; Pompei, R.; Tafic, A.; Manettic, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1453.

y hepatoprotectoras,³⁵ entre otras muchas. Como ejemplos de derivados de pirrol actualmente comercializados como fármacos, se representan a continuación el antiinflamatorio no esteroídico tolmetín y zomepirac, del grupo de los ácidos arilacéticos, el antitumoral talimustina y el agente hipocolesteromiante atorvastatina, perteneciente a la familia de las estatinas y el fármaco más vendido de la historia (figura 1.3).

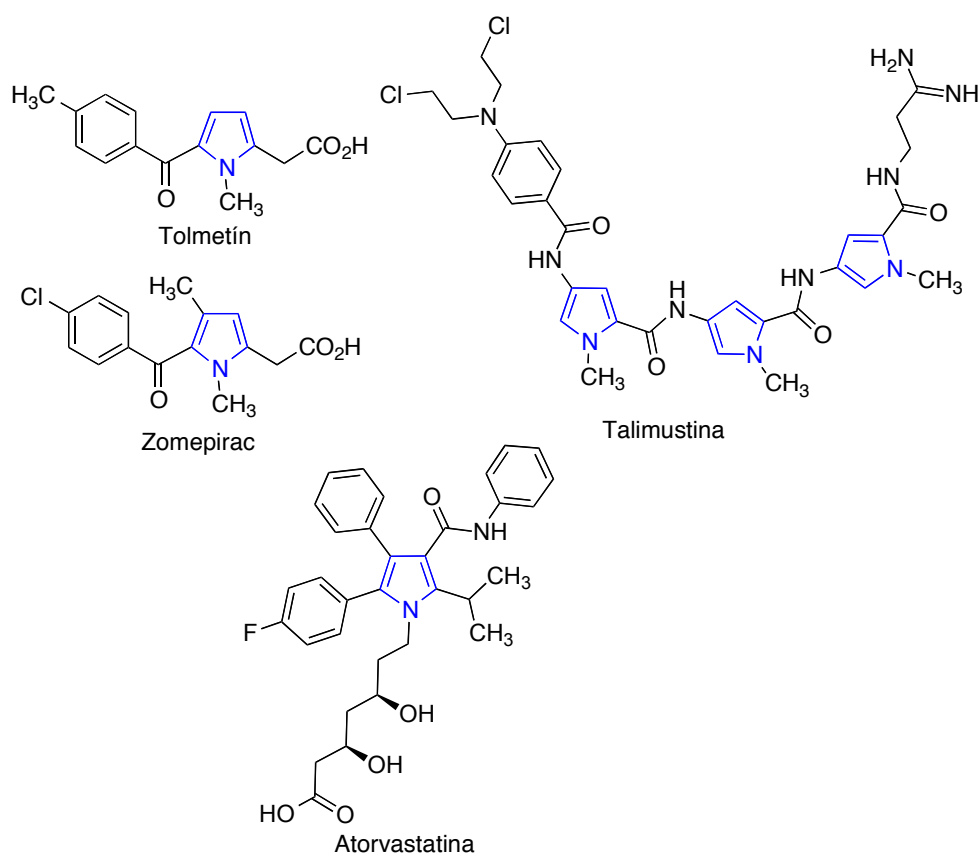
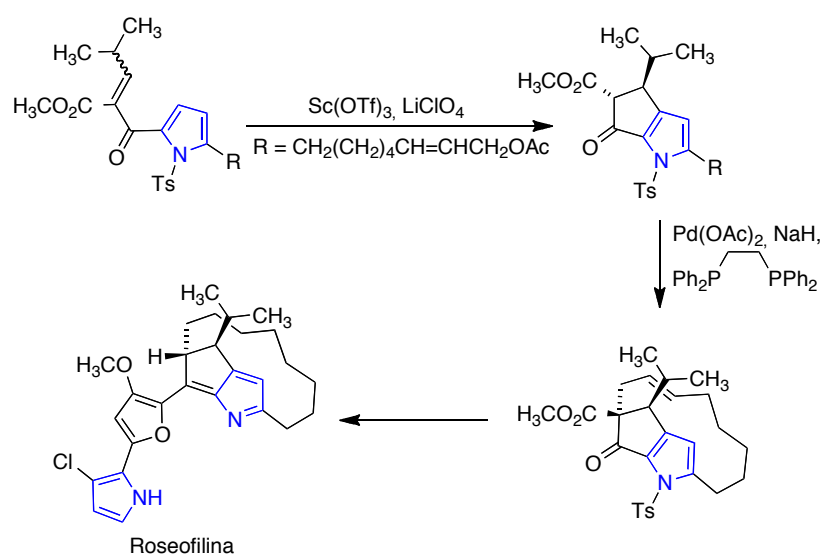


Figura 1.3

3. Los derivados de pirrol son intermedios sintéticos muy versátiles, y se conocen muchos métodos para transformar el pirrol en otros heterociclos

³⁵ Chin, Y. W.; Lim, S. W.; Kim, S.-H.; Shin, D.-Y.; Suh, Y.-G.; Kim, Y.-B.; Kim, Y. C.; Kim, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 79.

de interés biológico. Por ejemplo, se ha publicado recientemente un procedimiento que permite transformar un tipo específico de pirroles fusionados en indolizidinas quirales.³⁶ El uso de pirroles como materiales de partida para la preparación de sistemas heterocíclicos complejos es también habitual. Como ejemplo, se representan a continuación las etapas clave de una reciente síntesis formal de la roseofilina, un antitumoral aislado de *Streptomyces griseovirides*,³⁷ basada en la formación de un sistema de ciclopenta[*b*]pirrol a través de una reacción de Nazarov y la generación posterior de un macrociclo por medio de una alilación intramolecular de Tsuji-Trost (esquema 1.2).³⁸



Esquema 1.2

4. Los derivados de pirrol son también muy importantes en el desarrollo de nuevos materiales. Aunque se trata de un campo muy extenso, que no

³⁶ Jiang, C.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4939.

³⁷ Revisión: Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3582.

³⁸ Bitar, A. Y.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 49.

puede resumirse adecuadamente en esta introducción, mencionaremos como ejemplos la existencia de materiales semiconductores derivados del hexa(*N*-pirrolil)benceno,³⁹ sensores de glucosa basados en materiales híbridos de poli(pirrol)-látex,⁴⁰ copolímeros de pirrol con cadenas de tipo oligo(etilenoxi) en posición 3,⁴¹ etc. También son interesantes los colorantes derivados de 4,4-difluoro-4-boradipirrina (BODIPY), que tienen la propiedad de absorber fuertemente en el UV y emitir fluorescencia muy intensa. Estos compuestos presentan multitud de aplicaciones como quimiosensores, en la fabricación de láseres, diagnóstico por imagen, etc. (figura 1.4).⁴²

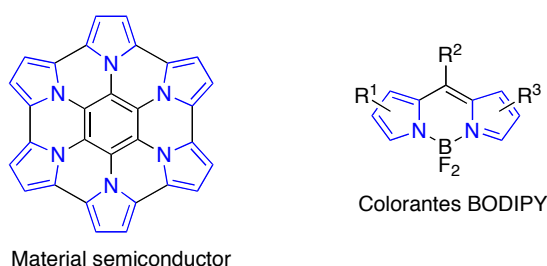


Figura 1.4

5. Los sistemas fusionados que contienen anillos de pirrol son también de gran importancia práctica. Debido a su relación con algunos de nuestros objetivos, mencionaremos el caso de los derivados de pirrolo[2,3-*b*]quinolina, especialmente los alcaloides relacionados con la criptolepina y neocriptolepina (figura 1.5). Estos compuestos son de gran interés por

³⁹ Lazerges, M.; Chane-Ching, K. I.; Aeiych, S.; Chelli, S.; Peppin-Donnat, B.; Billon, M.; Lombard, L.; Maurel, F.; Jouini, M. *J. Solid State Electrochem.* **2009**, *13*, 231.

⁴⁰ Kros, A.; van Hövel, S. W. F. M.; Nolte, R. J. M.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Sensors Actuat. B-Chem.* **2001**, *80*, 229.

⁴¹ Doon-Kyung, M.; Padias, A. B.; Hall, H. K.; Huntoon, T.; Calvert, P. D. *Macromolecules* **1995**, *28*, 6205.

⁴² Revisión: Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

su actividad antimalárica y por haberse descubierto recientemente que, además, se comportan como neuroprotectores en células de neuroblastoma humano.⁴³

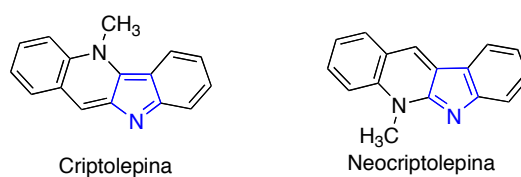


Figura 1.5

⁴³ Olajide, O. A.; Bhatia, H. S.; de Oliveira, A. C. P.; Wright, C. W.; Fiebich, B. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, DOI 10.1016/j.ejmech.2013.02.004.

1.2. SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD

Para situar en su contexto algunos de los resultados obtenidos en este trabajo, haremos a continuación un breve comentario sobre la síntesis orientada a la diversidad y su relación con la síntesis orientada a una molécula específica y la síntesis combinatoria.

La naturaleza ocupa un papel destacado como fuente principal de moléculas con interés biológico, identificadas mediante cribados sistemáticos llevados a cabo a partir de extractos naturales (*screening*). Una vez se ha identificado una determinada actividad biológica, la molécula responsable se aísla y posteriormente se caracteriza estructuralmente empleando técnicas espectroscópicas. A partir de ese momento, la molécula de interés se convierte en un objetivo para la síntesis orgánica y su preparación constituirá un ejemplo de la estrategia denominada “Target-Oriented Synthesis” (TOS), que podría traducirse como “síntesis orientada a una molécula objetivo”. Se trata de la aproximación habitual en síntesis orgánica y está dirigida a ocupar un único punto del espacio químico, definiéndose éste como el conjunto de todas las moléculas posibles.⁴⁴ Las rutas sintéticas empleadas dentro de la aproximación TOS pueden ser lineales o convergentes, y se planifican siguiendo un planteamiento retrosintético que parte de la molécula objetivo y va, por tanto, desde lo complejo hacia lo sencillo. Las reacciones de mayor importancia de una ruta de este tipo son aquellas que unen dos bloques importantes de la molécula final mediante reacciones de acoplamiento. El diseño de la estrategia a seguir es normalmente retrosintético, partiendo de la estructura de la molécula

⁴⁴ Revisión del concepto de espacio químico en relación con la búsqueda de moléculas bioactivas: Lipinski, C.; Hopkins, A. *Nature* **2004**, 432, 855.

final y tratando de simplificarla a objetivos intermedios más asequibles, y desde éstos a materiales de partida sencillos (figura 1.6).

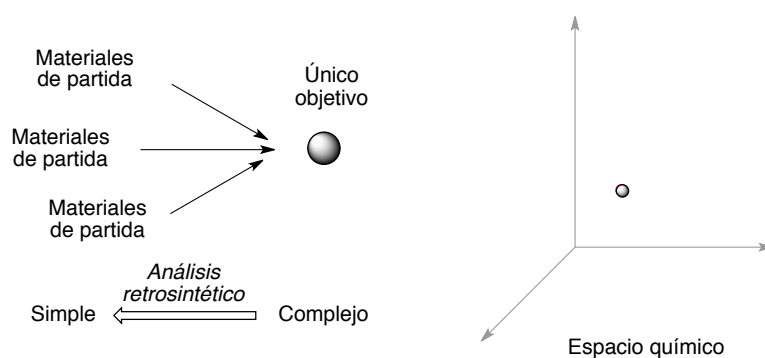


Figura 1.6

En la estrategia de preparación de quimiotecas conocida como síntesis combinatoria, se parte de un único esqueleto y se consigue diversidad estructural modificando los sustituyentes y grupos funcionales unidos a dicha estructura de referencia. Por tanto, se consigue únicamente explorar una pequeña región del espacio químico, situada en torno al punto que representa el esqueleto no sustituido (figura 1.7). Desde el punto de vista de la estrategia, se recurre a los mismos razonamientos retrosintéticos que en el caso anterior.

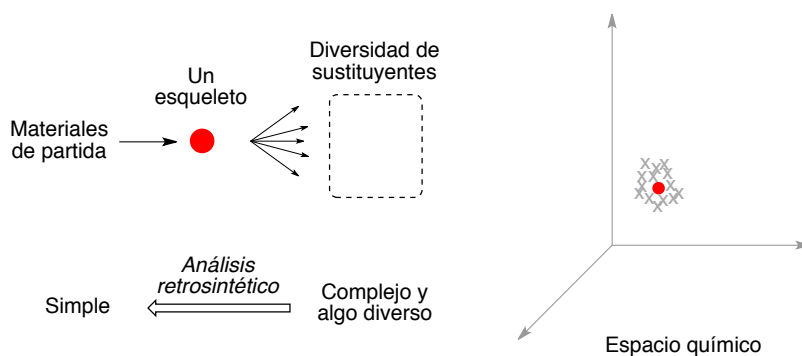


Figura 1.7

Se ha demostrado que los planteamientos sintéticos convencionales no tienden a generar moléculas cuyas estructuras tridimensionales presenten una elevada diversidad, existiendo una tendencia a preparar compuestos con esqueletos previamente conocidos.⁴⁵ La síntesis orientada a la diversidad (*Diversity-Oriented Synthesis*, DOS) es un planteamiento emergente que pretende corregir esta tendencia con vistas a mejorar la búsqueda de moléculas bioactivas de pequeño tamaño, propuesto inicialmente por Schreiber y su grupo⁴⁶ y desarrollado posteriormente por el propio Schreiber y por otros investigadores.⁴⁷ En esta aproximación, el esfuerzo va dirigido hacia la obtención de moléculas con estructuras diversas, poblando ampliamente el espacio químico. Para ello, el planteamiento debe ser prospectivo, desde los reactivos hacia los productos, a diferencia del resto de aproximaciones puesto que no existe una estructura objeto. Además se busca que las rutas sintéticas sean ramificadas y divergentes, de tal forma que los productos de un primer proceso tengan una reactividad adecuada para que se conviertan en sustratos potenciales para el siguiente paso. En comparación con la síntesis combinatoria, el aspecto clave de esta nueva estrategia reside en lograr diversidad en los esqueletos además de diversidad en los sustituyentes, con objeto de explorar una región mucho más amplia del espacio químico (Figura 1.8). Un razonamiento de partida subyacente en

⁴⁵ Por ejemplo, se ha demostrado que un 50% de los compuestos cíclicos conocidos derivan de tan solo un 0,25% de los esqueletos: Lipkus, A.H.; Yuan, Q.; Lucas, K.A.; Funk, S.A.; Bartelt, W.F.; Schenk, R. J.; Trippe, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443.

⁴⁶ (a) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964. (b) Burke, M. D.; Berger, E. M.; Schreiber, M. L. *Science* **2003**, *302*, 5645. (c) Burke, M. D., Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

⁴⁷ (a) Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867. (b) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 137. (c) Tan, D. S. *Nature Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74. (d) Spandl, R. J.; Bender, A.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1149.

la estrategia DOS es que las regiones del espacio químico conocidas en la actualidad están limitadas por la estructura de los productos naturales y por las metodologías sintéticas disponibles, que únicamente permiten el acceso a ciertos tipos de estructuras, pero no existe ninguna garantía de que estas regiones sean las más adecuadas para la búsqueda de moléculas con una propiedad determinada.

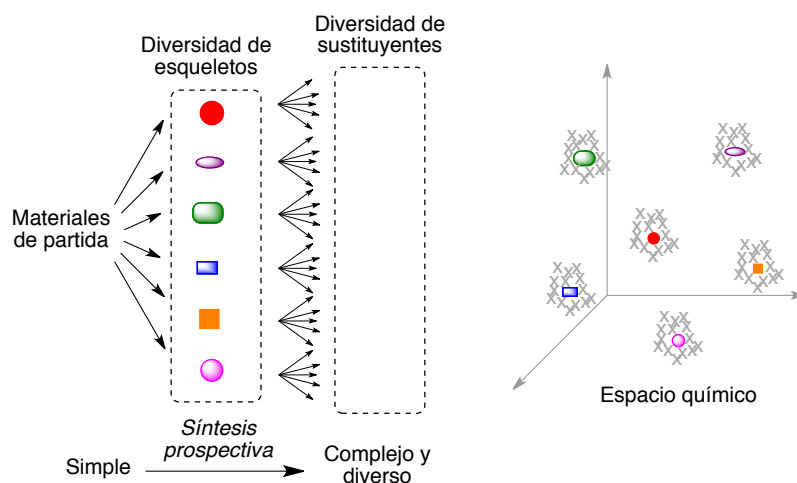


Figura 1.8

Las quimiotecas generadas a través de las de DOS han empleado ampliamente como herramientas para el estudio de procesos biológicos mediante la genética química, que supone estudiar la función celular de una proteína mediante su alteración con moléculas pequeñas en lugar de hacerlo mediante una alteración de los genes que codifican la proteína.⁴⁸ También sirven para el descubrimiento y desarrollo de compuestos

⁴⁸ Galloway, W.R.J.D.; Spandl, R.J.; Bender, A.; Thomas, G.L.; Díaz-Gavilán, M.; O'Connell, K.M.G.; Spring, D.R., en Fu, H. (ed.) *Chemical Genomics*, capítulo 4, p. 39. Cambridge University Press, 2012.

cabeza de serie para el descubrimiento de fármacos,⁴⁹ incluyendo aproximaciones poco convencionales, como la de los fármacos capaces de actuar en múltiples dianas.⁵⁰

Una de las estrategias más prometedoras en el campo de la síntesis orientada a la diversidad se conoce como la estrategia “*build/couple/pair*”, que podría traducirse como construcción/acoplamiento/emparejamiento. En la etapa de construcción, se preparan materiales de partida altamente funcionalizados, que se combinan en uno o varios esqueletos en la etapa de acoplamiento, idealmente en un

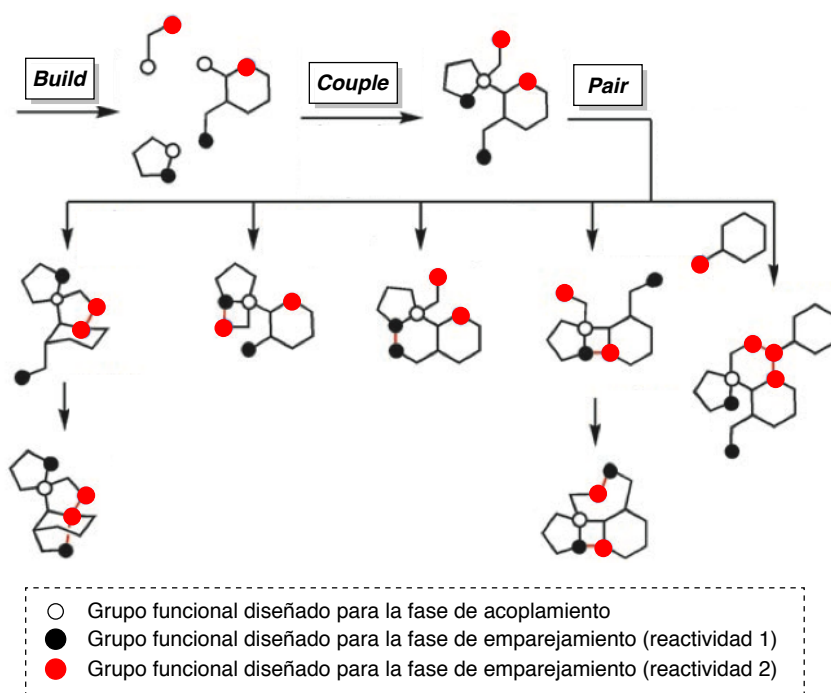


Figura 1.9

⁴⁹ (a) Galloway, W.R.J.D.; Hodgkinson, J.T.; Bowden, S.; Welch, M.; Spring, D.R. *Trends Microbiol.* **2012**, *20*, 449. (b) Galloway, W.R.J.D.; Spring, D.R. *Nature* **2011**, *470*, 43. (c) Galloway, W.R.J.D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D.R. *Nature Commun.* DOI: 10.1038/ncomms1081. (d) O'Connor, C.J.; Beckmann, H.S.G.; Spring, D.R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444.

⁵⁰ Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69.

proceso multicomponente que transcurra en una sola operación sintética. Finalmente, en la etapa de emparejamiento, los distintos grupos funcionales se unen entre sí por medio de reacciones capaces de crear complejidad estructural, especialmente procesos de ciclación (figura 1.9).⁵¹

Una de las herramientas esenciales para el desarrollo de la síntesis orientada a la diversidad son las reacciones multicomponente, cuyas principales características se resumirán en el siguiente apartado.⁵²

⁵¹ (a) Revisión de la estrategia *build-couple-pair*: Nielsen, T.E.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48. Un ejemplo de aplicación: (b) Morton, D.; Leach, S.; Cordier, C.; Warriner, S.; Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 104 (comentario: Schreiber, S.L. *Nature* **2009**, *457*, 153).

⁵² Algunas revisiones acerca de la relevancia de las reacciones multicomponente en el campo de la síntesis orientada a la diversidad: (a) Pulici, M.; Cervi, G.; Martina, K. Quartieri, F. *Comb. Chem. High T. Scr.* **2003**, *6*, 693. (b) Biggs-Houck, J.E.; Younai, A.; Shaw, J.T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371.

1.3. REACCIONES MULTICOMPONENTE

Las exigencias actuales para un nuevo método de síntesis orgánica van más allá de las tradicionales de quimio-, regio- y estereoselectividad, y pueden resumirse en los siguientes aspectos:

1. Creación de una elevada diversidad y complejidad molecular.
2. Empleo de materiales de partida sencillos y asequibles.
3. Simplicidad experimental.
4. Posibilidad de automatización.
5. Bajo impacto medioambiental (uso de disolventes poco contaminantes, economía atómica, etc.).
6. Aspectos económicos: bajo consumo de energía, materias primas y recursos humanos.

De los requisitos anteriores, el primero puede considerarse de una especial importancia ya que la longitud de una ruta de síntesis depende de la complejidad molecular generada mediante cada operación sintética. Ésta, a su vez, está relacionada con el número de enlaces creados por operación. Por tanto, el desarrollo de procesos que permitan la creación de varios enlaces en una sola operación se ha convertido en uno de los mayores y más atractivos retos de la síntesis orgánica.⁵³ Entre las metodologías más prometedoras en este sentido puede destacarse el desarrollo de reacciones dominó y multicomponente, cuyo estudio puede considerarse como uno de los pilares para el desarrollo futuro de la síntesis orgánica.

Las reacciones multicomponente pueden definirse como procesos convergentes en los que se combinan tres o más reactivos en una única

⁵³ Coquerel, Y.; Boddaert, T.; Presset, M.; Mailhol D.; Rodriguez, J.; *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences*, en *Advances in synthetic chemistry*, ed. B. Pignataro, Wiley-VCH, Weinheim, vol. 1, capítulo 9, **2010**.

operación sintética de modo que el producto final contiene fragmentos significativos de todos los componentes.^{54,55,56} La reacción multicomponente ideal es la que permite la adición simultánea o casi simultánea de todos los materiales de partida y catalizadores, y requiere que todos ellos se combinen de una manera ordenada y bajo las mismas condiciones de reacción para dar lugar a los productos finales. Sin embargo, para evitar reacciones secundarias, es necesario en muchos casos adicionar los reactivos de forma consecutiva, hablándose entonces de reacciones multicomponente secuenciales.

El campo de las reacciones multicomponente tiene una larga historia y de hecho algunas de ellas, como las clásicas reacciones de Strecker, Biginelli o Hantzsch, se descubrieron durante la segunda mitad del siglo XIX (esquema 1.3). Sin embargo, el enorme interés que existe actualmente en

⁵⁴ Libros monográficos sobre reacciones multicomponente: (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. (eds.), *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, 2005.

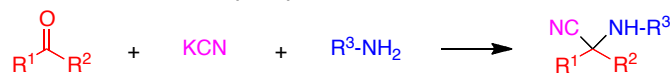
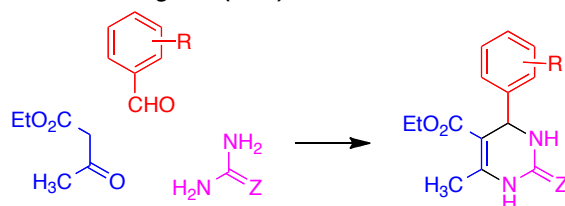
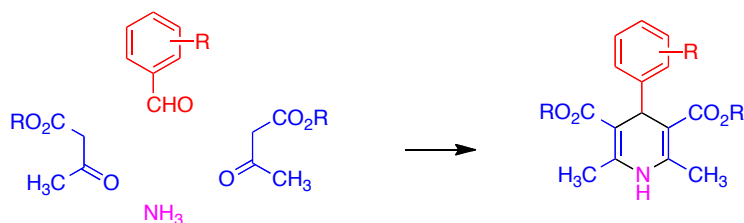
⁵⁵ Algunas revisiones generales sobre reacciones multicomponente, con especial énfasis en el uso de isonitrilos en los casos (a-c y g): (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168. (b) Ugi, A. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187. (c) Ugi, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. (d) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. (e) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. (f) Tejedor, D.; González-Cruz, D.; Santos-Expósito, A.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502. (g) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (h) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 432. (i) Guo, H.; Ma, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354. (k) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484. (j) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439. (k) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300. (l) Eckert, H.; *Molecules* **2012**, *17*, 1074. (m) Singh, M.S.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4547.

⁵⁶ Revisiones sobre reacciones multicomponente asimétricas: (a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693. (c) Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1085. (d) Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. en *Targets in Heterocyclic Systems - Chemistry and Properties*, Vol. 15, Eds.: Attanasi, O. A.; Spinelli, D. Società Chimica Italiana, Roma, **2011**, p. 140. (e) Yu, J.; Shit, F.; Gong, L. Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156. (f) de Graaff, C.; Ruijter E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.

el desarrollo de nuevas reacciones multicomponente data de la década de 1990. Este resurgimiento se debió fundamentalmente al desarrollo por la industria farmacéutica de métodos de ensayo biológico de alto rendimiento (*high-throughput screening*), lo que planteó a los químicos de síntesis el reto de preparar de forma rápida grandes colecciones de moléculas, o quimiotecas. El desarrollo de nuevos procesos multicomponente tiene, por tanto, una importancia crucial para el avance de la síntesis combinatoria y la síntesis paralela y por tanto para la contribución de éstas a la generación de nuevas entidades químicas (*New Chemical Entities*, NCEs) en las industrias farmacéutica y agroquímica. En este sentido, es importante recordar que el ritmo de introducción en el mercado de nuevos fármacos ha declinado de un modo alarmante.⁵⁷ Una metodología de búsqueda de nuevas moléculas bioactivas que se espera pueda ayudar a superar esta tendencia consiste en la preparación de pequeñas quimiotecas focalizadas mediante la generación de diversidad molecular dentro de tipos de estructuras con actividad demostrada. Indudablemente, una de las estrategias más eficaces en este sentido es la basada en el empleo de reacciones multicomponente, que se adaptan perfectamente a las necesidades de la síntesis combinatoria, tanto en fase sólida como en disolución, y por tanto a la generación rápida de quimiotecas, siendo también muy adecuadas en el campo de la síntesis orientada a diversidad.⁵⁸ Se deduce, por tanto, que el desarrollo y

⁵⁷ (a) Reichert, J. M. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, 2, 695. (b) Rang, H. P., en Rang, H. P. (ed.) *Drug Discovery and Development: Technology in Transition*, capítulos 1 y 22. Churchill Livingstone, 2006.

⁵⁸ Revisiones sobre las aplicaciones de las reacciones multicomponente en síntesis orientada a la diversidad: (a) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 371. (b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.

Reacción de Strecker (1850)**Reacción de Biginelli (1891)****Reacción de Hantzsch (1881)**

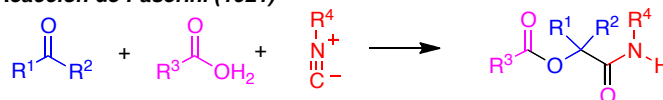
Esquema 1.3

aplicación de nuevas reacciones multicomponente es una parte importante de la labor de investigación desarrollada actualmente en las empresas farmacéuticas.^{59,60}

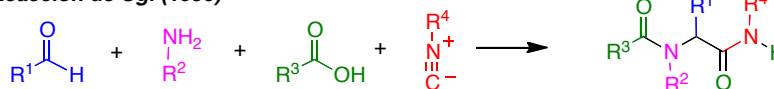
⁵⁹ Revisiones sobre las aplicaciones de las reacciones multicomponente en Química Farmacéutica y descubrimiento de fármacos: (a) Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304. (b) Weber, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2085. (c) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (d) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266. (e) Slobbe, P.; Ruijter E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189. (f) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. (g) Ruijter E.; Orru, R. V. A. *Drug Discov. Today: Technol.* **2013**, en prensa.

⁶⁰ Aplicación de las reacciones multicomponente en la síntesis industrial de fármacos: Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 513.

Reacción de Paserini (1921)



Reacción de Ugi (1959)



Por otra parte, teniendo en cuenta que más del 60% de los fármacos son heterociclos, resulta sorprendente que no se haya prestado una mayor atención al desarrollo de reacciones multicomponente que conduzcan directamente a esqueletos heterocíclicos.⁶¹ De hecho, puede afirmarse

61 Revisiones representativas: (a) Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Arkivoc* **2004** (vii) 208. (b) D'Souza, D. M.; Mueller, T. J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095. (c) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444. (d) Sunderhaus, J. D.; Martin, S.-F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300. (e) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2318. Monografía: Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Synthesis of heterocycles via multicomponent reactions*, vols. 1 y 2, Springer Verlag, **2010** (*Topics in Heterocyclic Chemistry*, volúmenes 23 y 25).

que la creación de diversidad molecular en el campo de los heterociclos mediante el empleo de reacciones multicomponente está relativamente poco desarrollada y, sobre todo, que son escasos los ejemplos bibliográficos de síntesis de dianas poliheterocíclicas basada en este tipo de metodología.

Entre las reacciones que conducen a pirroles y que pueden potencialmente adaptarse a la metodología multicomponente está la síntesis de pirroles de Hantzsch, que tiene una relación directa con los objetivos de nuestro trabajo y que se desarrollará con mayor detalle en el siguiente apartado.

1.4. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE PIRROLES: ALGUNOS ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El pirrol se conoce desde mediados del siglo XIX y sus derivados son de enorme importancia práctica, por lo cual existe una gran variedad de procedimientos de síntesis para este heterociclo.⁶² En este apartado comentaremos brevemente los principales métodos relacionados con los objetivos del presente trabajo, con especial énfasis en los que se basan en reacciones multicomponente.

1.4.1. Métodos de síntesis de pirroles no basados en reacciones multicomponente

Los métodos clásicos de síntesis de pirroles son los de Knorr, Paal-Knorr y Hantzsch (esquema 1.5). La más empleada es la síntesis de Knorr, que se basa en el tratamiento de α -aminocetonas con β -cetoésteres. Sus principales limitaciones se deben a la tendencia a la autocondensación de las α -aminocetonas para dar pirazinas, lo que obliga a prepararlas *in situ*. En la versión original de la reacción, la α -aminocetona de partida procedía del acetilacetato de etilo que era también el sustrato de la ciclocondensación, resultando el 2,4-dimetilpirrol-3,5-dicarboxilato de dietilo ("pirrol de Knorr"), aunque se ha demostrado posteriormente que también es posible preparar las α -aminocetonas de partida a partir de β -dicetonas, con tal de que sean simétricas. Algunas variaciones recientes de la síntesis de Knorr basadas en el uso de amidas de Weinreb como intermedios⁶³ o en ciclaciones catalizadas por paladio de α -hidroxiaminas

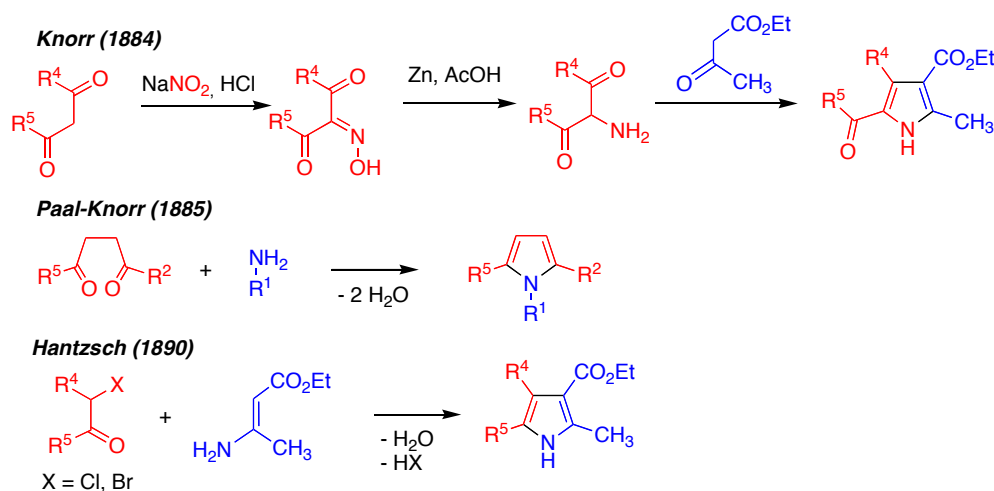
⁶² Revisión: Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Prod. Int.* **2001**, 33, 411.

⁶³ Alberola, A.; Ortega, A. G.; Sábada, M. I.; Sañudo, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6555.

intermedias han permitido lograr una mayor variedad de sustituyentes en el anillo de pirrol.⁶⁴

La síntesis de Paal-Knorr a partir de aminas y compuestos 1,4-dicarbonílicos es un procedimiento bien establecido para la síntesis de pirroles sustituidos en las posiciones 2 y 5, aunque está limitada por dificultades en el acceso a los materiales de partida. Continúa siendo muy utilizada en la síntesis de derivados de pirrol para su estudio biológico.⁶⁵

La síntesis de Hantzsch de pirroles, basada en la reacción entre β -enaminonas y cetonas α -halogenadas, es la menos desarrollada de las tres rutas clásicas. Debido a que puede llevarse a cabo mediante un protocolo de tres componentes, se comentará con más detalle en el apartado 1.3.2.

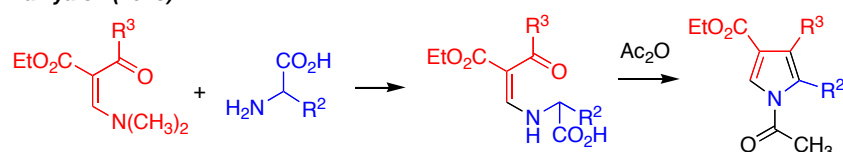
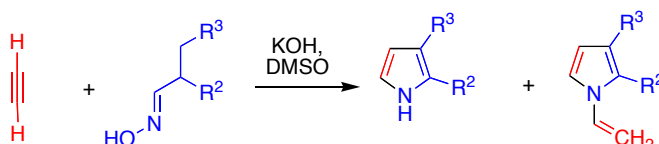
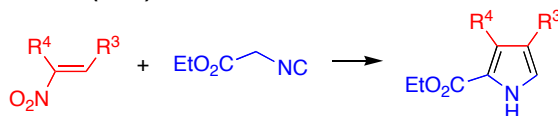


Esquema 1.5

⁶⁴ Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Ohta, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 9203.

⁶⁵ Ver, por ejemplo: De Laszlo, S. E.; Visco, L.; Agarwal, L.; Chang, L.; Chin, J.; Croft, G.; Forsyth, A.; Fletcher, D.; Frantz, B.; Hacker, C.; Nalón, W.; Harper, C.; Kostura, M.; Li, B.; Luell, S.; MacCoss, M.; Mantlo, N.; O'Neill, E. A.; Orevillo, C.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Dalí, Y.; Sidler, K.; O'Keefe, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2689.

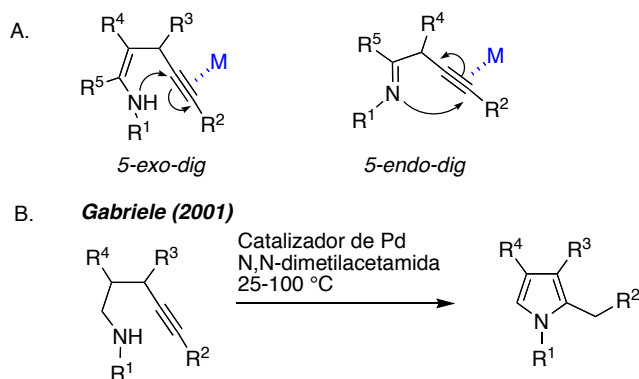
Otras síntesis de pirroles que utilizan condiciones convencionales se resumen en el esquema 1.6. De ellas, la más estudiada es la de Barton-Zard, que proporciona pirroles adecuados como materiales de partida para la síntesis de porfirinas y sus análogos.

Zav'yalov (1973)**Trofimov (1981)****Barton-Zard (1985)**

Esquema 1.6

Más recientemente, se ha desarrollado un número considerable de métodos de síntesis de pirroles que utilizan como etapa clave una reacción de cierre de anillo catalizada por metales de transición según alguna de las dos modalidades indicadas en el esquema 1.7A, donde el ataque nucleófilo de un átomo de nitrógeno a un triple enlace es promovido por la activación de éste tras su metalación. En el esquema 1.7B se muestra un ejemplo representativo, desarrollado por el grupo de Gabriele.⁶⁶

⁶⁶ (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Bossio, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1339. (b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7853.



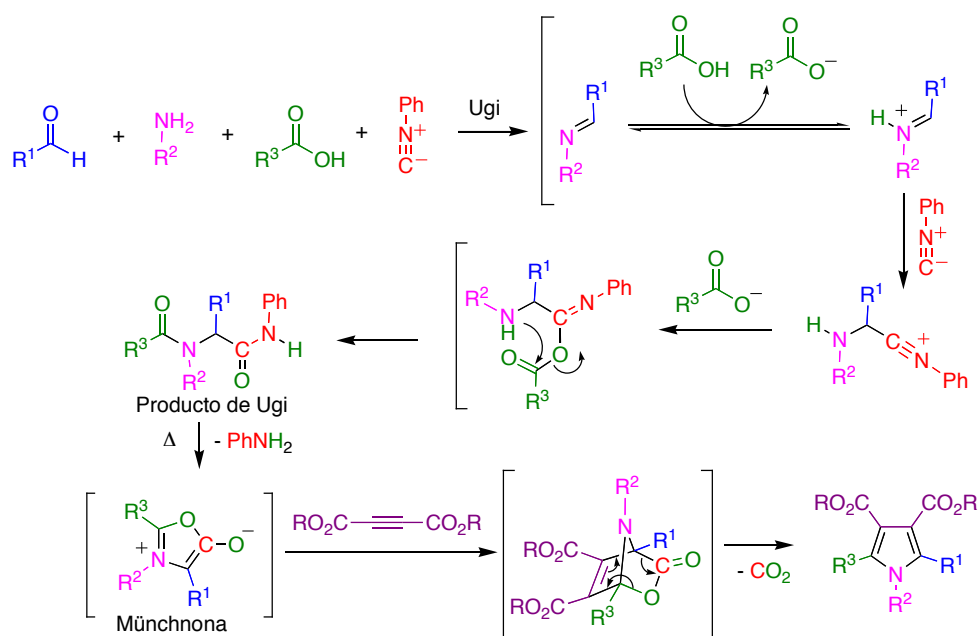
Esquema 1.7

1.4.2. Métodos de síntesis de pirroles basados en reacciones multicomponente

Muchas de las estrategias de síntesis de pirroles a través de reacciones multicomponente están basadas en el empleo de isonitrilos para la construcción de un precursor del sistema de pirrol. Así, el calentamiento de las α -acilaminoamidas procedentes de la reacción de Ugi con alquinos que contienen uno o dos grupos aceptores electrónicos conduce a derivados de pirrol, aunque con rendimientos normalmente inferiores al 50%.⁶⁷ Este proceso tiene como etapa clave una cicloadición 1,3-dipolar, con un derivado de 1,3-oxazolio-5-olato (münchnona) como intermedio (esquema 1.8). Se ha descrito también una reacción similar que, en lugar de alquinos con grupos aceptores, utiliza nitroalquenos.⁶⁸ Aunque estas reacciones tienen gran importancia práctica, en el resto de este apartado no nos referiremos a ellas, sino únicamente a los métodos que implican una reacción multicomponente en la formación del anillo de pirrol en sí.

⁶⁷ Berrée, F.; Morel, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7019.

⁶⁸ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Aguilar, M. A.; Corchado, J. C.; Espinosa-García, J. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 7291.



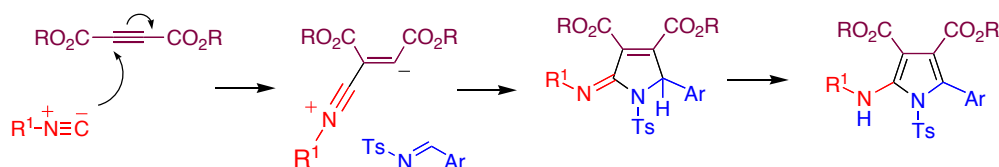
Esquema 1.8

Debido a que hemos publicado una revisión bibliográfica sobre este tipo de métodos de síntesis,⁶⁹ en este capítulo nos limitaremos a destacar algunos de los principales métodos.

La reacción de tres componentes entre una arilimina, isonitrilos y alquinos con grupos aceptores electrónicos conduce a 2-aminopirroles a través de un mecanismo que implica también una cicloadición 1,3-dipolar como etapa clave, seguida de tautomería (esquema 1.9).⁷⁰

⁶⁹ Revisión de la construcción del anillo de pirrol a través de reacciones multicomponente: Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402.

⁷⁰ Nair, V.; Vinod, A. U.; Rajesh, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4427.



Esquema 1.9

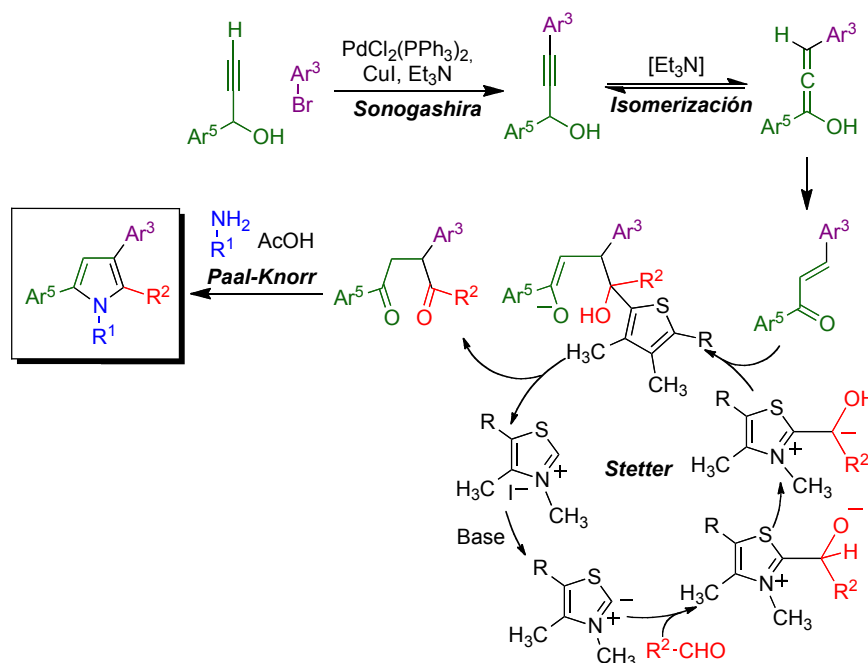
Existen también algunas síntesis de pirroles basadas en reacciones multicomponente en las que al menos una etapa está catalizada por metales de transición.^{71,72} Basándose en su descubrimiento previo de que la reacción de Sonogashira entre 1-arylpropin-2-in-1-oles y haluros aromáticos electrón-deficientes conduce a chalconas,⁷³ el grupo de Müller ha desarrollado un proceso dominó multicomponente de síntesis de pirroles. En este método, la generación de una chalcona se combina con una reacción de Stetter con un aldehído para generar un compuesto 1,4-dicarbonílico intermedio que finalmente se condensa con una amina por medio de una reacción de Paal-Knorr para dar lugar a derivados de pirrol en una sola operación sintética (esquema 1.10).⁷⁴

⁷¹ (a) Revisión sobre el uso de metales de transición en la síntesis de heterociclos: Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (b) Revisión sobre el uso de reacciones multicomponente catalizadas por metales de transición en la síntesis de heterociclos: D'Souza, D. M.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1095.

⁷² Comentario sobre métodos de síntesis de pirroles a través de reacciones multicomponente que incluyen al menos un proceso de acoplamiento catalizado por metales de transición: Balme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238.

⁷³ Müller, T. J. J.; Ansorge, M.; Aktah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1253.

⁷⁴ Braun, R.; Zeitler, K.; Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297.



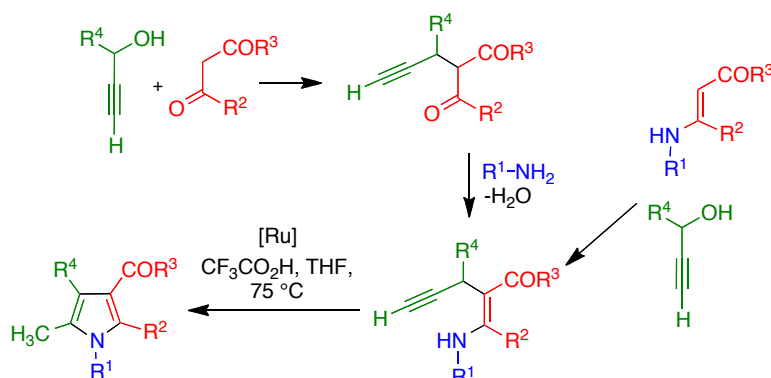
Esquema 1.10

Una variante del método anterior utiliza una reacción conocida como sila-Stetter, en la que se parte de chalconas y acilsilanos en lugar de aldehídos y la primera etapa requiere la adición de alcohol isopropílico. Este método también difiere del anterior en la adición de ácido *p*-toluenosulfónico y tamiz molecular para promover la reacción de Paal-Knorr final. El mecanismo propuesto para la reacción de sila-Stetter se resume en el esquema 1.11, y supone la adición del acilsilano al nucleófilo generado por desprotonación del derivado de tiazol empleado como catalizador. A continuación tiene lugar una migración 1,2 del grupo sililo, que pasa a estar unido al átomo de oxígeno (transposición de Brook), seguida de desililación del intermedio resultante por el alcohol isopropílico. A partir de este punto, la reacción sigue el mecanismo habitual de la reacción de



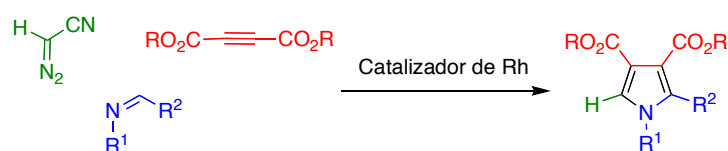
⁷⁶ Cadierno, V.; Gimeno, J.; Nebra, N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9973.

⁷⁷ Cadierno, V.; Gimeno, J.; Nebra, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 233.



Esquema 1.12

Una reacción en tres componentes entre iminas, alquinos con grupos aceptores y azocompuestos en presencia de un catalizador de rodio conduce a pirroles, con un carbenoide de rodio como intermediario (esquema 1.13).⁷⁸

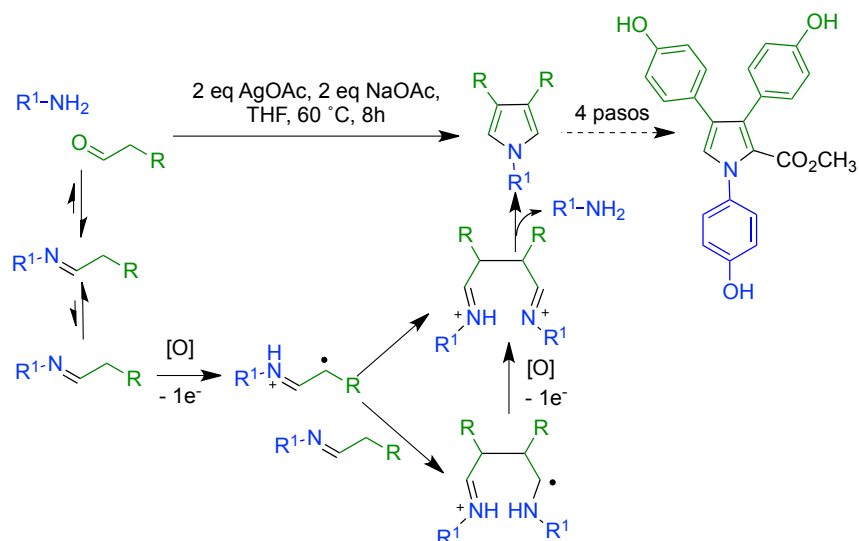


Esquema 1.13

El grupo de Jia ha descrito una síntesis de pirroles sustituidos en 3 y 4 a partir de aminas y aldehídos, basándose en la homodimerización oxidativa de una enamina que consiguen empleando acetato de plata como oxidante. Además esta reacción forma parte de la síntesis del antitumoral de origen marino lamelarina R y otros alcaloides más complejos que contienen sistemas pirrólicos fusionados (esquema 1.14).⁷⁹

⁷⁸ Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1811.

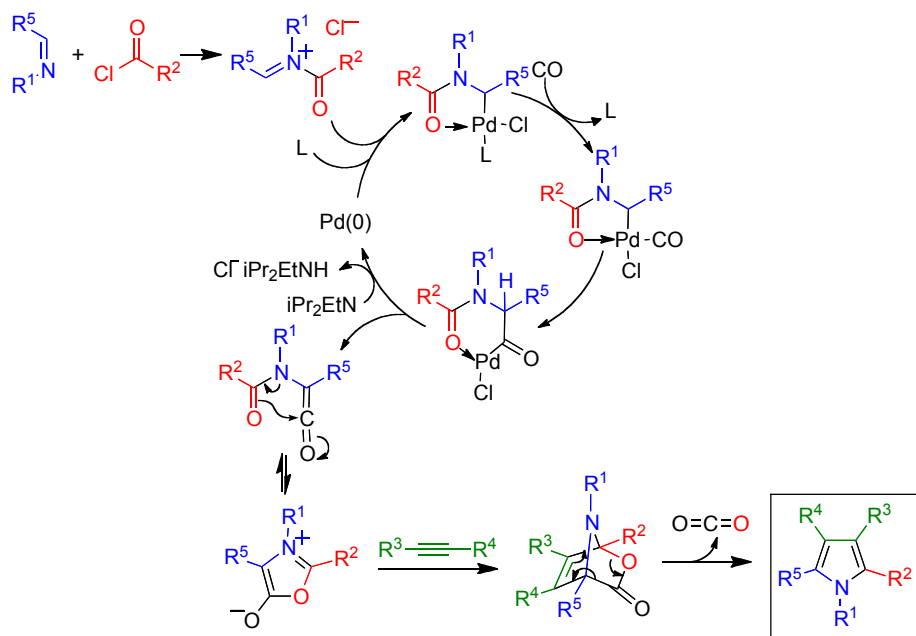
⁷⁹ (a) Li, Q.; Fan, A.; Lu, Z.; Cui, Y.; Lin, W.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4066. (b) Li, Q.; Jiang, J.; Fan, A.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 312.



Esquema 1.14

Además de los procedimientos comentados previamente basados en el uso de isonitrilos, pueden obtenerse münchnonas a través de un acoplamiento catalizado por paladio de iminas, cloruros de acilo y monóxido de carbono en presencia de diisopropiletilamina. Este descubrimiento ha dado lugar a una síntesis multicomponente de pirroles cuyo mecanismo se resume en el esquema 1.15. Dicho mecanismo comienza con la generación de una sal de N-aciliminio a partir de la imina y haluro de acilo de partida, que, gracias a su coordinación previa al Pd(0) y al ligando (P(*o*-tolilo)₃), experimenta una reacción de carbonilación. La base promueve entonces la formación de una cetena, que se encuentra en equilibrio con la correspondiente münchnona. Finalmente, la cicloadición 1,3-dipolar de ésta al alquino de partida proporciona un sistema bicíclico que, por pérdida de una molécula de dióxido de carbono, lleva finalmente al derivado de pirrol.⁸⁰

⁸⁰ Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468. (b) Arndtsen, B. A. *Chem. Eur. J.* 2009, **15**, 302.



Esquema 1.15

En resumen, la mayor parte de los procesos multicomponente que dan lugar a pirroles se basan en el uso de isonitrilos o en la aplicación de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición. Los métodos basados en el uso de isonitrilos tienen los inconvenientes asociados a este tipo de reactivos, especialmente el de un olor repugnante y persistente que ha llevado a considerar su uso como armas químicas no letales^{81,82} y hace difícil su aplicación en el laboratorio y la

⁸¹ Ivar Karl Ugi, descubridor de la reacción de Ugi y uno de los principales investigadores de la química de los isonitrilos, ha escrito: "The development of the chemistry of isocyanides has probably suffered [...] through the characteristic odor of volatile isocyanides, which has been described by Hofmann and Gautier as 'highly specific, almost overpowering', 'horrible', and 'extremely distressing'. It is true that many potential workers in this field have been turned away by the odour." Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1965**, *4*, 472.

⁸² Pinney, V. R. Malodorant compositions, related non-lethal weapon systems, and methods of their use. US Pat. 6,352,032, March 5, 2002.

industria.⁸³ Por otra parte, los métodos que implican el empleo de catalizadores basados en metales de transición tienen el inconveniente del elevado coste de éstos y de tener con frecuencia requisitos muy estrictos relacionados con el empleo de atmósferas inertes y medios de reacción desoxigenados. Es importante, por tanto, el desarrollo de procedimientos más sencillos para la síntesis multicomponente de pirroles. La tradicional síntesis de Hantzsch puede ser un buen candidato a convertirse en uno de estos métodos, si se logra superar sus limitaciones actuales.

1.4.3. La síntesis de pirroles de Hantzsch

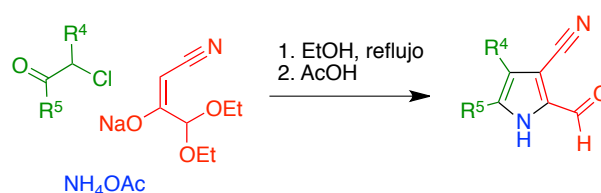
A pesar de su condición de reacción clásica, la síntesis de Hantzsch ha recibido poca atención. Roomi y MacDonald, en un estudio aparecido en 1970, mencionan que, a pesar de haber transcurrido 80 años desde la publicación original de Hantzsch, sólo habían encontrado en la bibliografía nueve pirroles preparados por este método.⁸⁴ Estos autores extendieron el ámbito de aplicación del método, sin modificar significativamente sus condiciones, y lograron preparar compuestos con sustituyentes diferentes de metilo en R² y con hidrógeno en R⁵. En cualquier caso, ni las reacciones clásicas ni las de Roomi y MacDonald proporcionan buenos rendimientos, que tampoco se observan en ejemplos más recientes de la reacción.⁸⁵ No

⁸³ No obstante, existen isonitrilos no volátiles que carecen de olor desagradable: (a) Pirrung, M. C.; Ghorai, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772. (b) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. J. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4110.

⁸⁴ Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689.

⁸⁵ (a) Kameswaran, V.; Jiang, B. *Synthesis* **1997**, 530. (b) Kaupp, G.; Schemeyers, J.; Kuse, A.; Atfeh, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2896. (c) Palacios, F.; Aparicio, D.; de los Santos, J. M.; Vicario, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1961. (d) Matychuk, V. S.; Martyak, R. L.; Obushak, N. D.; Ostapiuk, Y. V.; Pidlynyi, N. I. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2004**, *40*, 2004.

obstante, se han logrado algunas mejoras en su ámbito de aplicación. Por ejemplo, Moss ha puesto a punto la reacción resumida en el esquema 1.16, que permite obtener pirroles funcionalizados en posición 2 y 3 con grupo formilo y nitrilo, respectivamente.⁸⁶ Otra variante reciente de la reacción de Hantzsch consiste en la posibilidad de catalizarla con un base orgánica, el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).⁸⁷



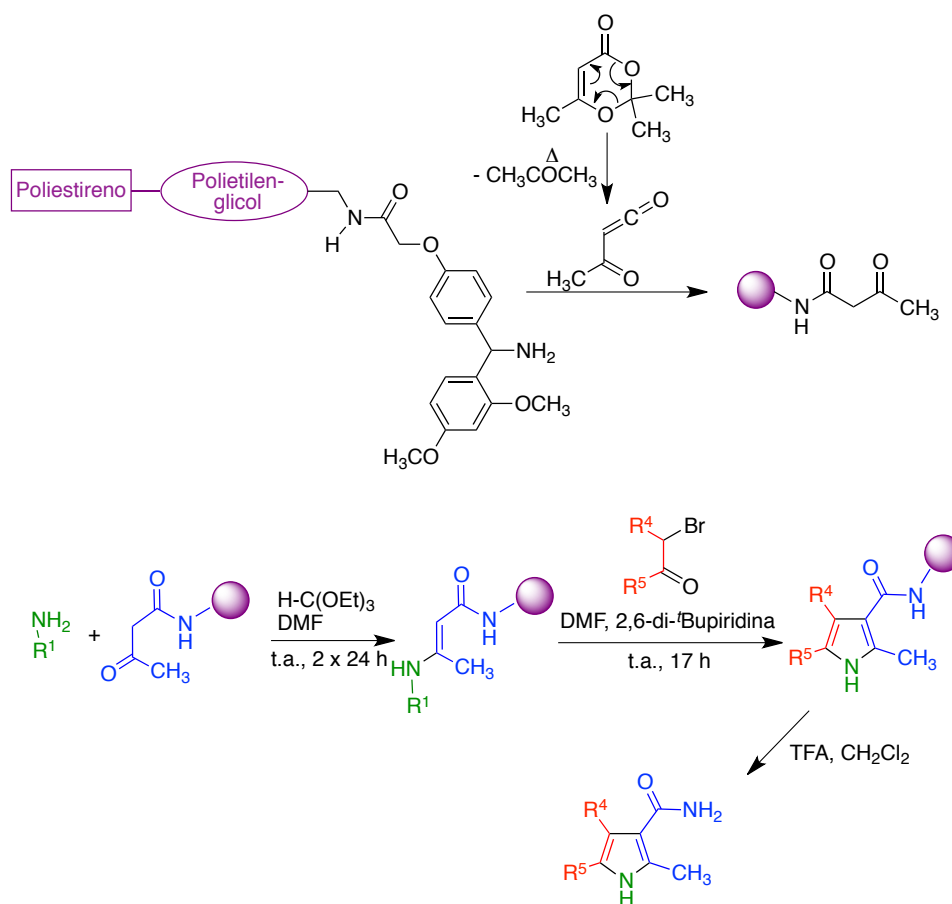
Esquema 1.16

Se ha investigado también el empleo de metodologías no convencionales para mejorar la reacción de Hantzsch. Un avance significativo consistió en su desarrollo en soportes sólidos, utilizando una resina de Rink acetoacetilada. Una reacción inicial entre dicho material y aminas primarias condujo presumiblemente a las correspondientes β -enaminonas. El tratamiento de éstas con compuestos α -halocarbonílicos proporcionó pirroles, que fueron liberados del soporte sólido por hidrólisis ácida (esquema 1.17). Los productos se aislaron con purezas excelentes, pero llama la atención que los autores no describen los rendimientos obtenidos.⁸⁸

⁸⁶ Moss, T. A.; Nowak, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3056.

⁸⁷ Meshram, H. M.; Bangade, V. M.; Reddy, B. C.; Kumar, G. S.; Thakur, P. B. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, 2, 159.

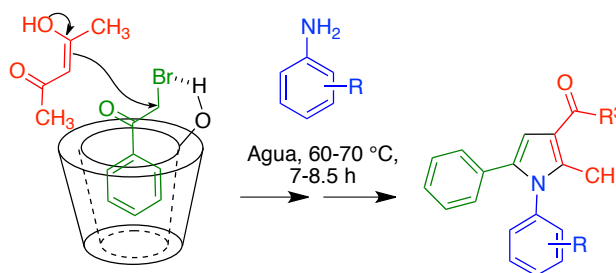
⁸⁸ Trautwein, A. W.; Süßmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2381.



Esquema 1.17

En otra variación experimental, se ha descrito el empleo de β -ciclodextrina para acelerar la preparación de 1,5-diarilpirroles por síntesis de Hantzsch. El método carece de generalidad, ya que está restringido al empleo de acetilacetona y bromuro de fenacilo, y la amina primaria es el único punto de variación estructural aunque con restricciones, ya que normalmente se necesitó emplear aminas aromáticas. Esta característica es muy poco habitual, dado que la baja nucleofilia de los derivados de anilina debería dificultar la formación de la β -enaminona inicial, pero puede explicarse por la forma de llevar a cabo el proceso. Así, en una

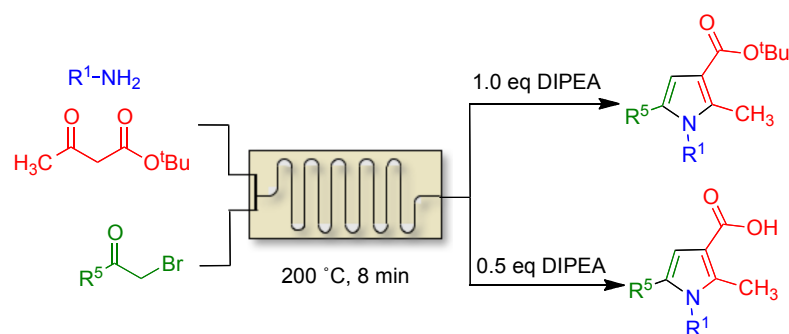
etapa inicial se hacía reaccionar la β -ciclodextrina con el bromuro de fenacilo y, transcurrido un tiempo, se añadían los demás reactivos. Por tanto, puede admitirse que el bromuro de fenacilo es activado por formación de enlaces de hidrógeno entre su átomo de bromo y grupos hidroxilo del borde externo de la ciclodextrina, lo cual permite la reacción posterior con la acetilacetona y, finalmente, con la amina (esquema 1.18).



Esquema 1.18

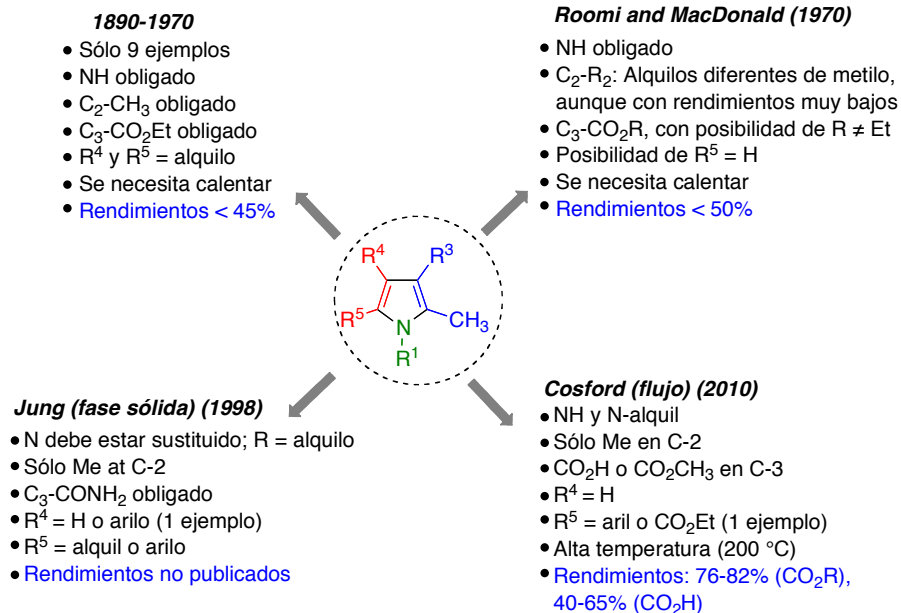
Recientemente se ha desarrollado una síntesis de Hantzsch de pirroles empleando un sistema de flujo continuo a partir de acetoacetato de *tert*-butilo, aminas primarias y α -bromocetonas. Una característica interesante de este método es que es posible aislar los productos finales en forma de éster si se neutraliza el ácido bromhídrico generado durante la reacción, pero también pueden ajustarse las condiciones de forma que se produzca una hidrólisis *in situ* del grupo éster, resultando los correspondientes ácidos carboxílicos (esquema 1.18).⁸⁹

⁸⁹ Herath, A.; Cosford, N. P. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5182.



Esquema 1.18

Como resumen, en el esquema 1.19 se resumen los hitos más relevantes en el desarrollo de reacción de Hantzsch, que demuestran que todavía no puede considerarse un método general para la síntesis de pirroles.



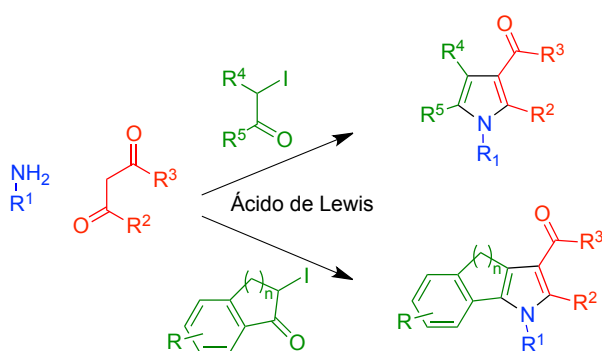
Esquema 1.19

2. OBJETIVOS

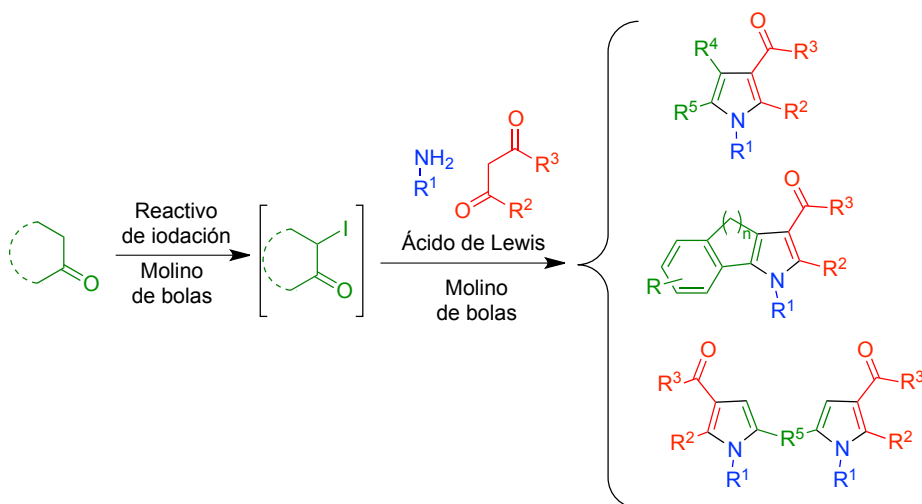
El objetivo central del presente trabajo consiste en el desarrollo de una versión generalizada de la síntesis de pirroles de Hantzsch, que se lleve a cabo mediante un protocolo multicomponente, y en la verificación de su utilidad sintética mediante su aplicación tanto a procesos de síntesis orientada a una diana específica como a síntesis orientada a la diversidad. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos concretos:

1. Desarrollo de un procedimiento multicomponente para la síntesis de Hantzsch de pirroles a partir de aminas primarias, α -halocetonas y compuestos β -dicarbonílicos, en presencia de ácidos de Lewis, con la finalidad de conseguir la mayor generalidad posible en cuanto a los tipos de sustitución obtenidos, así como condiciones de reacción suaves. Además, nos planteamos la extensión del método para permitir la síntesis de pirroles fusionados mediante el empleo de α -

halocetonas cíclicas: Preparación de derivados de benzo[g]indol e indeno[3,2-*b*]pirrol.

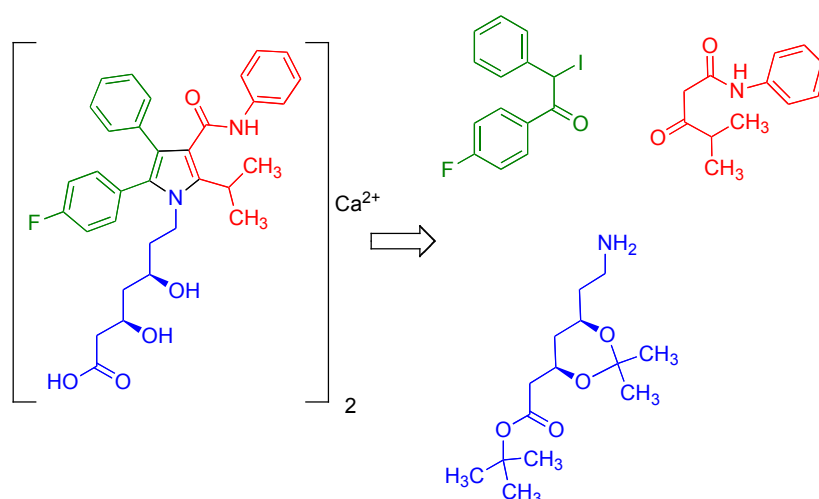


2. Desarrollo de un proceso multicomponente secuencial que comprendiera la iodación en alfa de cetonas y la síntesis multicomponente de Hantzsch. Este proceso tendría lugar en ausencia de disolvente y bajo condiciones mecanoquímicas, empleando un molino de bolas como metodología sintética no convencional. También nos planteamos la extensión del método a la preparación de pirroles fusionados y de sistemas simétricos que contuvieran dos anillos de pirrol.

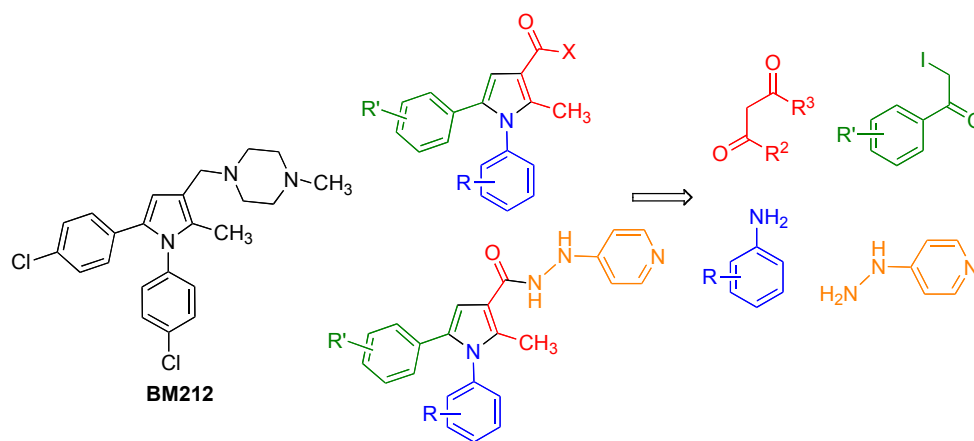


3. Aplicación de la reacción de Hantzsch generalizada a la preparación de dianas moleculares específicas. Escogimos para ello dos tipos de derivados de pirrol con actividades biológicas interesantes:

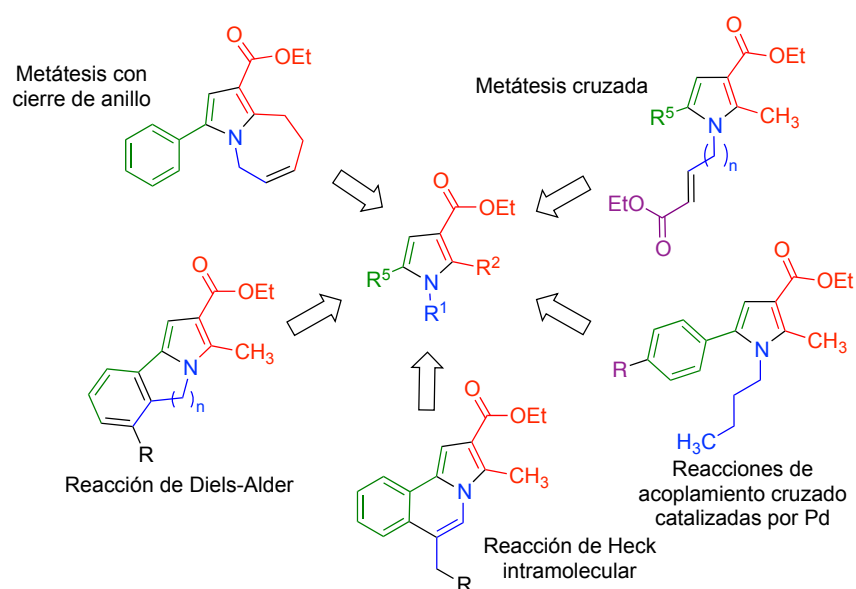
(a) Atorvastatina, un agente antihipercolesterolemia que puede considerarse el derivado de pirrol de mayor importancia, ya que es el fármaco más vendido de la historia. Su preparación se planteó a través del proceso retrosintético que se muestra a continuación:



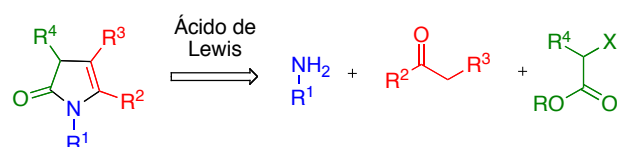
(b) Derivados de pirrol con actividad potencial contra la tuberculosis, diseñados por analogía con el compuesto BM212, así como sistemas híbridos que incorporen una unidad de isoniazida que potencie aún más su actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Este trabajo sintético debe ir acompañado del estudio de la actividad antituberculosa de los pirroles más representativos, con vistas al establecimiento de relaciones estructura-actividad.



4. Aplicación de la reacción de Hantzsch generalizada a la síntesis orientada a diversidad. Para ello, nos planteamos preparar derivados de pirrol que pudiesen participar a continuación en diferentes reacciones, tanto intra como intermoleculares, capaces de generar diversidad y complejidad estructural.

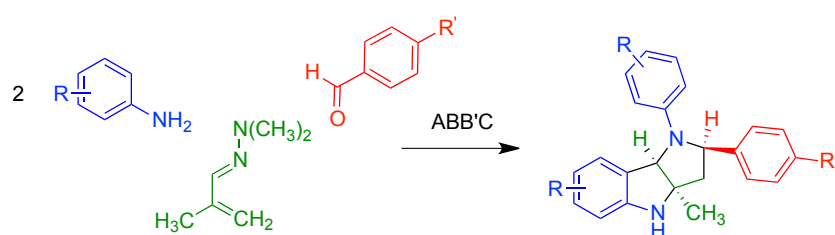


5. Extensión de la síntesis de Hantzsch de pirroles a la preparación de 2-pirrolin-5-onas por empleo de α -haloésteres, catalizada igualmente por ácidos de Lewis.

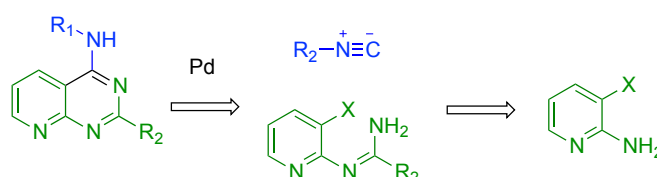


Además de estos objetivos principales, desarrollamos otros dos complementarios:

6. Desarrollo de las condiciones para la síntesis de derivados de hexahidropirrol[3,2-*b*]indol a través de una reacción multicomponente quimiodiferenciadora de tipo ABB'C a partir de aminas aromáticas, *N,N*-dimetilhidrazonas α,β -insaturadas y aldehídos aromáticos.



7. Finalmente, durante una estancia en el grupo del profesor Romano V.A Orru en la Vrije University de Amsterdam, se estudió la preparación de piridopirimidinas a partir de halopiridinas, a través de una reacción catalizada por paladio cuya etapa clave es la inserción de un isonitrilo.



3. GENERALIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HANTZSCH DE PIRROLES:
ESTUDIOS EN DISOLUCIÓN

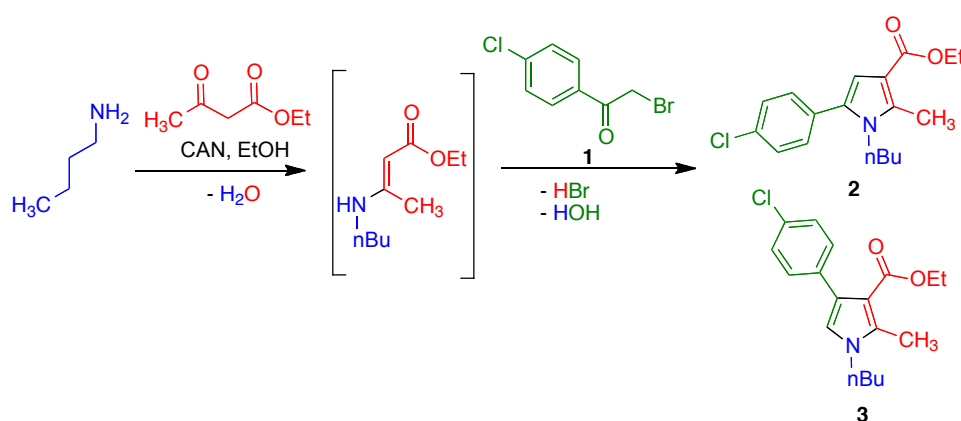
3.1. SÍNTESIS DE HANTZSCH DE PIRROLES CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LEWIS. ESTUDIOS DE OPTIMIZACIÓN

Debido a la experiencia previa de nuestro grupo en el uso del nitrato cérico amónico $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, CAN) como catalizador en síntesis orgánica,^{90,91} iniciamos nuestro estudio con la reacción entre butilamina, acetilacetato de etilo y bromuro de 4-clorofenacilo **1**, en presencia de CAN (esquema 3.1). A pesar de que todas las síntesis de Hantzsch encontradas en la bibliografía son regioselectivas, en nuestro caso el producto esperado (compuesto **2**) se obtuvo acompañado de cantidades aproximadamente equimoleculares de su regioisómero **3**. Como muestra la tabla 3.1, en condiciones de

⁹⁰ Referencias recientes: (a) Ribelles, P.; Sridharan, V.; Villacampa, M.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 569. (b) Tenti, G.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *ACS Comb. Science*, **2012**, *14*, 551. (c) Suryavanshi, P. A.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3345. (d) Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9365. (e) Sridharan, V.; Ribelles, P.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5715. (f) Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4565.

⁹¹ Revisión del uso de CAN como catalizador en síntesis: Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805.

temperatura ambiente se recupera la mayor parte del material de partida inalterado, incluso en presencia de un 20% de catalizador. También



Esquema 3.1

Tabla 3.1. Optimización de la reacción entre butilamina, acetilacetato de etilo y bromuro de 4-clorofenacilo catalizada por nitrato cérico amónico (CAN)^a

Condiciones	Tiempo	% CAN	% 2	% 3	% Especies intermedias	% Bromuro de fenacilo recuperado
t.a	50 h	5	15	-	-	85
t.a	65 h	10	7	5	-	88
t.a	65 h	15	5	5	-	90
t.a	65 h	20	4	4	-	92
80° C reflujo	14 h	5	35	24	17	24
80° C reflujo	26 h	10	31	36	26	17
Microondas 80° C	15 min	5	26	15	-	59
Microondas 80° C	30 min	5	26	35	-	39
Microondas 120 °C	15 min	5	37	35	6	22
Microondas 120 °C	30 min	5	38	39	11	12
Microondas 120 °C	30 min	10	41	24	10	24
Microondas 120 °C	60 min	5	42	42	7	8

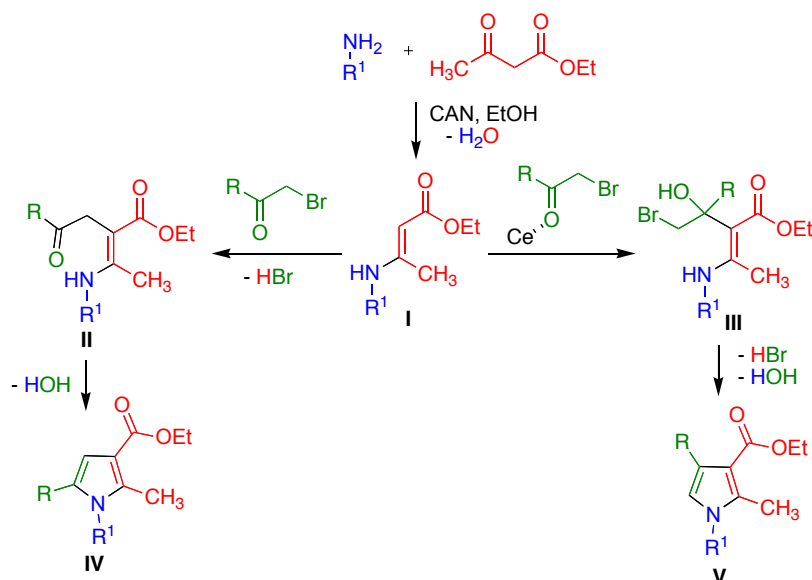
^aPorcentajes determinados por ¹H-RMN de los crudos de reacción.

resultaron insuficientes las condiciones de reflujo para completar la reacción, incluso tras tiempos prolongados. Recurrimos entonces al uso de un reactor de microondas focalizadas, en el que se consiguió una conversión casi completa cuando se utilizaron condiciones de 120 °C de temperatura y tiempos de al menos 30 minutos, con cargas de catalizador entre el 5% y el 10%. En cualquier caso, nuestras mejores condiciones proporcionaron únicamente un 42% del compuesto **2**, acompañado de la misma cantidad de **3**.

Mencionaremos, finalmente, que, estando ya concluida esta parte de nuestro trabajo, se publicó una síntesis regioselectiva de pirroles sustituidos en posición 4, análogos de nuestro compuesto **3**, catalizada por triflato de iterbio y llevada a cabo en condiciones de reflujo en acetonitrilo.⁹²

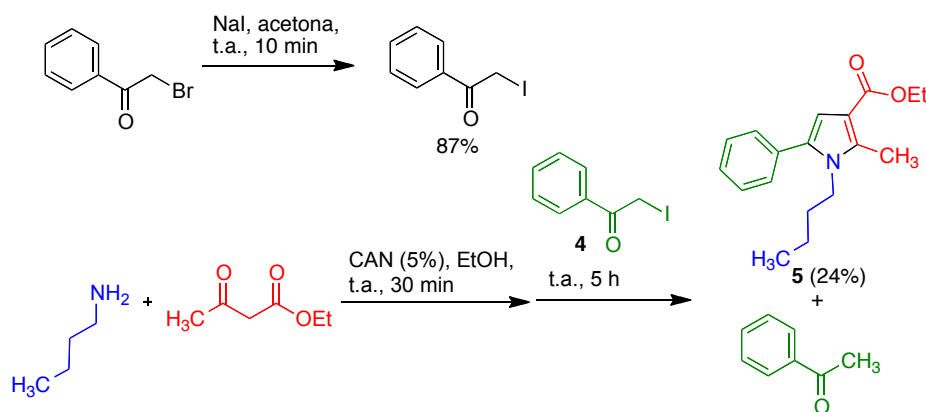
Aunque el mecanismo de la síntesis de pirroles de Hantzsch no está completamente establecido, suele aceptarse que la etapa inicial consiste en la formación de una enaminona **I** que después reacciona con la α -haloacetona para dar un intermedio **II**, que finalmente se cicla al producto final sustituido en posición 5 (**IV**, en nuestro caso). Para explicar la formación de su regioisómero sustituido en 4 (compuesto **V**), se puede admitir que la presencia del ácido de Lewis aumenta la reactividad del grupo carbonilo de la α -haloacetona, permitiendo la formación de un intermedio **III** cuya ciclación daría lugar a los productos **V** (esquema 3.2).

⁹² Reddy, G. R.; Reddy, T. R.; Joseph, S. C.; Reddy, K. S.; Lakshmi, C.; Meda, T.; Kandale, A.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, M.; Parsa, K. V. L.; Kumar, K. S.; Pal, M. *RSC Adv.*, **2012**, 2, 9142.



Esquema 3.2

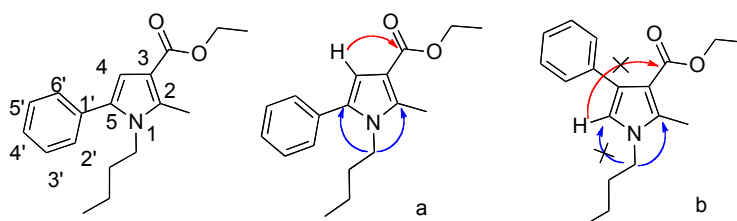
A la vista de estos resultados, decidimos tratar de incrementar la regioselectividad de la reacción a favor de los compuestos **IV** utilizando una α -iodoacetona, escogiendo como material de partida en este caso el ioduro de fenacilo, que obtuvimos a partir del derivado bromado comercial por una simple sustitución nucleófila con ioduro sódico en acetona. Como se indica en el esquema 3.3, cuando se llevó a cabo la reacción entre este



Esquema 3.3

compuesto, butilamina y acetilacetato de etilo en presencia de CAN (5%), en etanol como disolvente y a temperatura ambiente, se obtuvo de forma totalmente regioselectiva el pirrol sustituido en posición 5 (compuesto **5**), pero su rendimiento fue sólo moderado (24%) debido a la transformación competitiva del ioduro de fenacilo de partida en acetofenona.

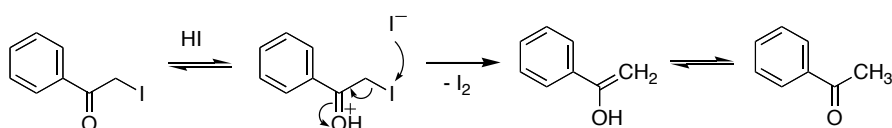
Para confirmar que el grupo fenilo se encontraba en C-5, nos basamos en experimentos bidimensionales de correlación protón-carbono HMQC y HMBC. Partiendo de la señal a 6.58 ppm que se corresponde con H₄, en el experimento HMBC se observa la correlación entre éste y el carbonilo, lo que corrobora que el fenilo se encuentran en 5 (Esquema 3.4a). De haber estado el H en 5, no habría existido dicha correlación puesto que el carbonilo se encuentra fuera de su alcance (Esquema 3.4b). Por otro lado, la señal a 3.90 ppm, que corresponde al CH₂ vecino al N, se correlaciona en el experimento HMBC con dos carbonos cuaternarios (Esquema 3.4a), mientras que si el sustituyente hubiera estado en el carbono 4 se habría detectado una correlación con un único carbono cuaternario (Esquema 3.4b).



Esquema 3.4

La deshalogenación reductora del material de partida puede atribuirse a la liberación de ioduro de hidrógeno durante la formación del pirrol, que puede atacar al ioduro de fenacilo todavía no consumido dando lugar a

acetofenona y iodo (esquema 3.5). Existe un precedente bibliográfico de una reducción similar de un ioduro de fenacilo por el ácido iodhídrico.⁹³



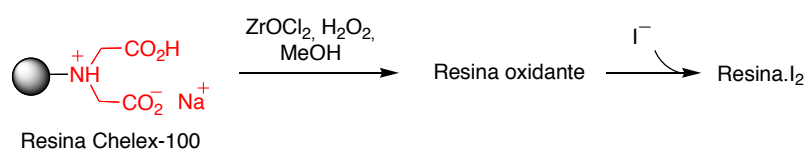
Esquema 3.5

Puesto que la presencia de un medio ácido favorece el ataque del anión ioduro al material de partida, decidimos ensayar el uso de bases como carbonato potásico o trietilamina, descrito en la bibliografía para neutralizar el ácido iodhídrico en otras reacciones en que se libera éste.⁹³ Sin embargo, en nuestro caso la adición de estas bases evita la formación del pirrol deseado. Nos planteamos, por tanto, la posibilidad de adicionar algún reactivo capaz de eliminar el anión ioduro del medio de reacción. Una primera posibilidad es el uso de resinas, entre las cuales llamó nuestra atención una resina oxidante, descrita en una patente de 1994,⁹⁴ que se prepara a partir de una resina comercial de tipo Chelex 100, un polímero de estireno-divinilbenceno que contiene grupos iminodiacético con una gran capacidad de quelación. Si la resina Chelex 100 se trata con cloruro de zirconilo y peróxido de hidrógeno, resulta una nueva resina con propiedades oxidantes que contiene unidades de peróxido de zirconilo coordinadas a sus grupos quelantes. Esto hace que tenga la capacidad de oxidar el anión ioduro a iodo molecular y, además, retener éste (esquema 3.6). Desafortunadamente, cuando llevamos a cabo nuestra reacción

⁹³ Seshadri R.; Pegg, W.J.; Israel, M.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2596.

⁹⁴ Marchin, G. L.; Lambert, J. L. US Patent 5,367,031 (Nov. 22, 1994).

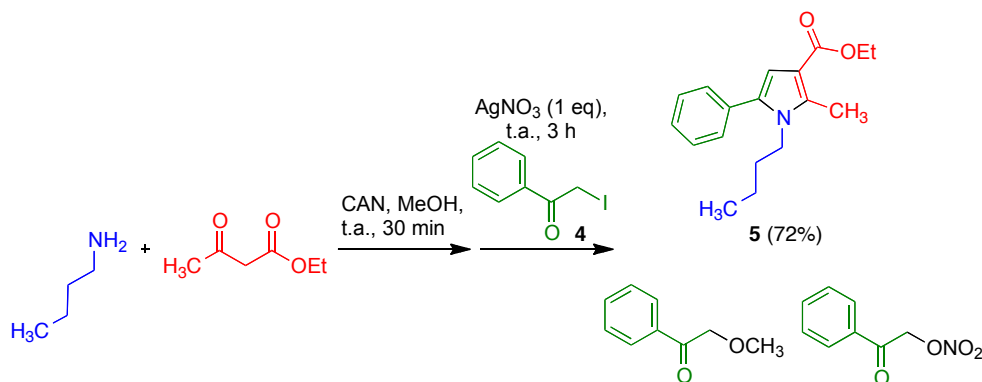
modelo en metanol en presencia de esta resina modificada, la reacción de formación del pirrol no tuvo lugar.



Esquema 3.6

Como posibilidad alternativa, optamos por adicionar al medio de reacción una sal de plata para precipitar el anión ioduro y evitar así su ataque al derivado de α -iodoacetofenona. En un ensayo inicial, decidimos llevar a cabo nuestra reacción modelo en presencia de nitrato de plata, lo que obligó a emplear metanol como medio de la reacción, ya que es uno de los pocos disolventes orgánicos en el que el nitrato de plata tiene una solubilidad aceptable.⁹⁵ Esta reacción proporcionó el pirrol deseado (compuesto **5**) con buen rendimiento y sin observarse la transformación de la α -iodoacetofenona en acetofenona. Debido a la elevada reactividad del derivado de α -iodoacetofenona, no puede evitarse la formación de pequeñas cantidades (en torno al 5%) de dos productos secundarios identificados como los productos derivados de ataques nucleófilos tanto del metanol como del anión nitrato procedente de la sal de plata (esquema 3.7).

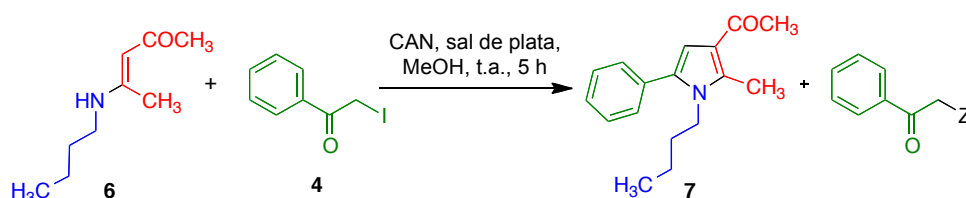
⁹⁵ El acetonitrilo también disuelve el nitrato de plata suficientemente, pero la reacción falla en este disolvente.



Esquema 3.7

Hicimos un intento de sustituir el nitrato por otras sales de plata con mejores solubilidades en medios orgánicos. Para evitar interferencias procedentes del agua liberada durante la primera etapa, en estos experimentos se emplearon β -enaminonas aisladas, seleccionándose una de las menos reactivas (compuestos **6**) por ser casos en los que se había observado durante nuestros experimentos preliminares una mayor proporción de productos no deseados procedentes de reacciones secundarias del haluro de fenacilo.

El uso de trifluoroacetato de plata en éter etílico en la reacción entre la enaminona **6** y el ioduro de fenacilo condujo a un 58% de rendimiento del correspondiente pirrol **7**, junto con un 26% de α -trifluoroacetoxi-acetofenona, procedente del ataque del anión trifluoroacetato al ioduro de partida. Cuando se utilizó triflato de plata, no se observó la reacción no deseada entre el anión de la sal y el ioduro de fenacilo, pero se obtuvo una pequeña cantidad del producto de reacción entre éste y el agua liberada durante la etapa final de condensación del proceso de ciclación. En este caso, el rendimiento del pirrol **7** fue inferior (38%), por recuperarse un 49% de ioduro de fenacilo inalterado (esquema 3.8 y tabla 3.2).



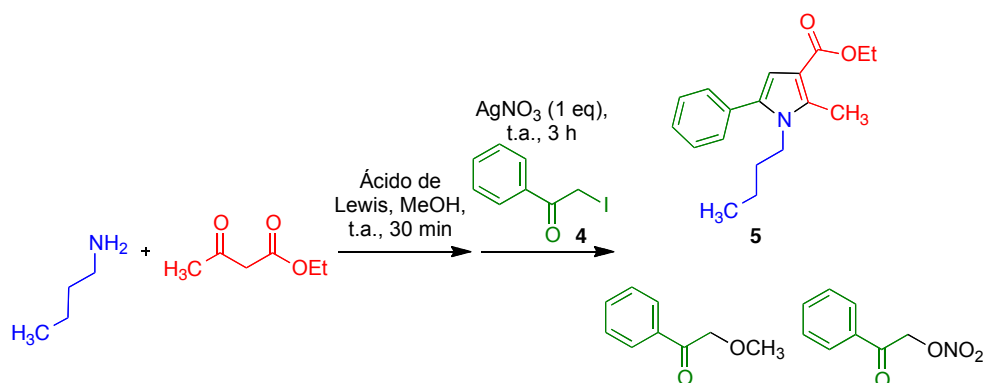
Esquema 3.8

Tabla 3.2. Síntesis de pirroles en presencia de CAN y sales de plata solubles en éter etílico

Sal de plata (1 eq)	Condiciones	Pirrol, %	Fenacilo-Z, %	Ioduro de fenacilo recuperado, %
AgO ₂ CCF ₃	Éter etílico anhidro, enamina aislada	58	26 (Z = O ₂ CCF ₃)	16
AgSO ₃ CF ₃	Éter etílico anhidro, enamina aislada	38	13 (Z = OH)	49

Estos estudios permitieron concluir que, a pesar de las limitaciones que presenta en cuanto a su solubilidad, el nitrato de plata es el reactivo más adecuado para precipitar los aniones ioduro generados en nuestra reacción.

Una vez establecidas las condiciones óptimas para el caso del nitrato cérico amónico, decidimos investigar el uso de otros ácidos de Lewis, para lo cual utilizamos nuestra reacción modelo inicial, que proporciona el pirrol 5. Como se muestra en la tabla 3.4, nuestro catalizador inicial, el nitrato cérico amónico, resultó más eficaz que todos los ensayados, con la excepción del triflato de iterbio, que proporciona un rendimiento algo superior (80% frente a 75%) con una cantidad diez veces menor de catalizador. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes frente al nitrato cérico amónico, como su menor estabilidad, carácter higroscópico y elevado precio, más de 50 veces superior al del CAN. Por este motivo, mantuvimos éste como catalizador para nuestro estudio sistemático posterior. Es también interesante comentar el resultado de nuestros dos



Esquema 3.10

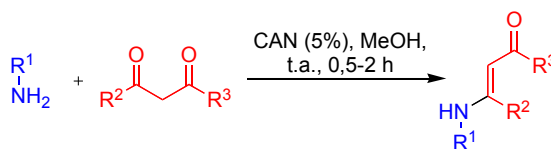
Tabla 3.4. Síntesis de pirroles en presencia de nitrato de plata. Variaciones en el ácido de Lewis

Catalizador	Tiempo, h	%Pirrol 5	% α -Metoxiacefenona	%Nitrato de fenacilo	%Material de partida
CAN (5%)	5	75	8	5	12
CAN (1%)	4	50	26	11	13
InCl ₃ (1%)	4	60	9	8	23
Yb(OTf) ₃ (0.5%)	6	80	20	0	0
Dy(OTf) ₃ (1%)	5	54	17	10	19
Sc(OTf) ₃ (1%)	5	62	17	12	9
Y(OTf) ₃ (5%)	5	70	9	0	21
ZrCl ₄ (1%)	5	47	6	2	45
Ninguno (con AgNO ₃)	5	38	18	9	35
Ninguno (sin AgNO ₃)	5	0	0	0	100

últimos experimentos, uno en ausencia de catalizador pero en presencia de nitrato de plata y otro en ausencia de aditivos. En el primer caso se obtuvo el pirrol **5** con bajo rendimiento, lo cual puede explicarse teniendo en cuenta que la sal de plata debe facilitar la etapa de alquilación. En el segundo caso, no se observó reacción.

3.2. ESTUDIO SISTEMÁTICO DE LA SÍNTESIS DE HANTZSCH DE PIRROLES CATALIZADA POR EL NITRATO CÉRICO AMÓNICO EN METANOL

Antes de proceder al estudio general de nuestra modificación de la síntesis de pirroles de Hantzsch, decidimos aislar las enaminonas que presumiblemente actúan como intermedios del proceso, con objeto de facilitar el estudio espectroscópico de los crudos de reacción. Para ello, hicimos reaccionar las aminas primarias y los compuestos β -dicarbonílicos adecuados en presencia de nitrato cérico amónico, con los resultados que se indican en el esquema 3.11 y en la tabla 3.5.



Esquema 3.11

Tabla 3.5. Síntesis de β -enaminonas

Enaminona	R ¹	R ²	R ³	Rto., %
6	Bu	Me	Me	86
8	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	OEt	94
9	Bu	Me	OEt	96
10	Me	Me	OEt	94
11	Bn	Me	OEt	82
12	Bu	nPr	OEt	89
13	<i>sec</i> -Bu	Me	OEt	85
14	<i>sec</i> -Bu	Me	Me	85
15	Bu	Me	NH ₂	90
16	Hex	Me	NH ₂	91

Esta reacción, estudiada con anterioridad por nuestro grupo de investigación,⁹⁶ se lleva a cabo a temperatura ambiente, necesita tiempos cortos y se caracteriza por la posibilidad de emplear una gran variedad de disolventes. En nuestro caso, decidimos utilizar el metanol puesto que es necesario para las siguientes etapas de la reacción multicomponente.

En los espectros de ¹H-RMN de estos compuestos, son especialmente característicos la señal del grupo NH (singlete ancho a 8-10 ppm) y la del protón vinílico (singlete a 4,5 ppm). En los de ¹³C-RMN, es relevante la señal del CH vinílico a 83-84 ppm. Los espectros ¹H-RMN y ¹³C-RMN de algunos compuestos representativos se recogen en el apéndice.

También fue necesaria la obtención de las diferentes α -iodocetonas utilizadas como materiales de partida. Para ello, estudiamos en primer lugar un amplio número de reacciones de iodación en posiciones vecinas a carbonilo encontradas en la bibliografía. Entre los métodos que ensayamos se encuentran aquellas que emplean el yodo o yoduro sódico, peróxido de hidrógeno y ácido sulfúrico,^{97,98} o reacciones de iodación asistidas por microondas con yodo y óxido de manganeso⁹⁹ o con N-iodosuccinimida y ácido *p*-toluenosulfónico.¹⁰⁰ También ensayamos el empleo de un reactivo de yodo hipervalente, el hidroxil(tosiloxi)iodobenceno (HTIB, reactivo de Koser) seguido de yoduro de magnesio.¹⁰¹ Otras condiciones probadas se basaron en el empleo de yodo y ortoformiato de trimetilo,¹⁰² o bien de yodo

⁹⁶ Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2007**, 881.

⁹⁷ Yereb, M.; Iskra, J.; Zupan, M.; Stavber, S. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 465.

⁹⁸ Barluenga, J.; Marco-Arias, M.; González-Bobes, F.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2616.

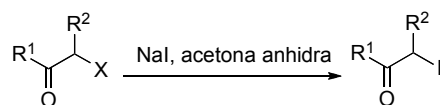
⁹⁹ Le Bras, G.; Provot, O.; Bekaert, A.; Peyrat, J. F.; Alami, M.; Brion, J. D. *Synthesis* **2006**, 1537.

¹⁰⁰ Lee, J. C.; Bae, Y. H. *Synlett* **2003**, 507.

¹⁰¹ Lee, J. C.; Park, J. Y.; Yoon, S. Y.; Bae, Y. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 191.

¹⁰² Yadav, J. S.; Kondaji, G.; Reddy, M. S. R.; Srihari, P.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3810.

en dimetoxietano.¹⁰³ Todos estos métodos bibliográficos fallaron o condujeron a mezclas complejas, por lo que decidimos recurrir a la reacción de bromuros de fenacilo comerciales con ioduro sódico en acetona a temperatura ambiente,¹⁰⁴ que ya habíamos ensayado para el caso del compuesto **4**. Esta reacción dio buenos resultados y fue la seleccionada para la preparación de nuestros materiales de partida (esquema 3.12 y tabla 3.6). También utilizamos este método para preparar el α -iodoéster **21**, que utilizamos posteriormente en la síntesis de 2-pirrolin-5-onas (apartado 3.4).



Esquema 3.12

Tabla 3.6. Síntesis de compuestos α -iodocarbonílicos

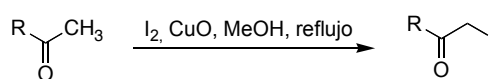
Ioduro	R ¹	R ²	X	Rto., %
4	Ph	H	Br	87
17	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	Br	76
18	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	H	Br	83
19	Ph	Me	Br	85
20	Me	H	Cl	73
21	OEt	H	Br	77

En los casos en los que la α -bromocetona no existía comercialmente, pudimos, finalmente, llevar a cabo la transformación directa a partir de las

¹⁰³ Rao, M. L. N.; Jadhav, D.N.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6883.



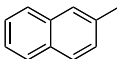
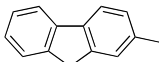
¹⁰⁴ Rheinboldt, H.; Perrier, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3148.

cetonas correspondientes empleando yodo y óxido de cobre (II) en metanol a reflujo (esquema 3.13 y tabla 3.7).¹⁰⁵



Esquema 3.13

Tabla 3.7

Ioduro	R	Tiempo, h	Rto, (%)
22		1	89
23		3	87
24		2	99
25		2	97

La caracterización estructural de los compuestos α -iodocarbonílicos fue inmediata, resultando especialmente característico el valor de desplazamiento químico del carbono vecino al yodo en el espectro de ^{13}C -RMN, que se observa en torno a 1,5 ppm. En el apéndice se recogen los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de algunos compuestos representativos.

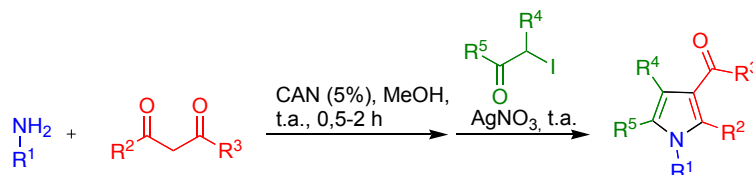
Los resultados de nuestro estudio sistemático de la síntesis de pirroles catalizada por CAN se resumen en la tabla 3.8. Puede observarse que la reacción tolera bien la presencia de grupos alquilo primarios (butilo, metilo, hexilo) y secundarios (*sec*-butilo), bencilo y arilo. El sustituyente de la



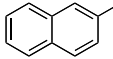
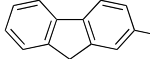
¹⁰⁵ Yin, G.; Gao, M.; She, N.; Hu, S.; Wu, A.; Pan, Y. *Synthesis*, **2007**, 20, 3113.

posición 2 ha sido habitualmente un metilo, pero hemos demostrado la posibilidad de introducir otros grupos alquilo en esta posición con buen rendimiento (propilo, compuesto **35**), lo que es significativo porque en el procedimiento clásico el rendimiento de este tipo de reacciones es normalmente de alrededor del 15% y nunca supera el 50%.¹⁰⁶ En la posición 3 hemos introducido habitualmente un grupo éster, pero la preparación con buen rendimiento tanto de los compuestos **7** y **29** como de los **26** y **38** demuestra la posibilidad de emplear también cetonas y amidas respectivamente. La presencia de sustituyentes en la posición 4 es posible, pero los rendimientos disminuyen. Así, la preparación del compuesto **25** por nuestro método habitual dio un rendimiento del 38%, que pudimos incrementar hasta el 46% llevando a cabo una reacción asistida por microondas. Finalmente, fue posible la preparación de compuestos con sustituyentes variados en la posición 5, incluyendo grupos alquilo (compuestos **28**, **29** y **37**), fenilos no sustituidos o portadores de sustituyentes aceptores (compuesto **2**) o donadores electrónicos (compuesto **30**) y heterociclos como tiofeno e indol (compuestos **31** y **32**, respectivamente). También fue posible la introducción de sustituyentes aromáticos carbocíclicos más complejos, como naftaleno y fluoreno (compuestos **33** y **34**, respectivamente).

¹⁰⁶ Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689.

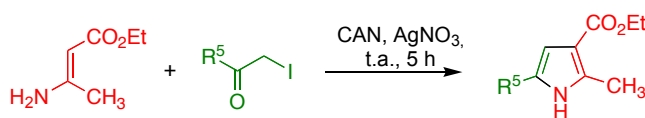
Tabla 3.8. Síntesis de pirroles catalizada por CAN



Pirrol	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rto, %	Tiempo
2	Bu	Me	OEt	H	<i>p</i> -ClPh	69	4 h
5	Bu	Me	OEt	H	Ph	72	2 h
7	Bu	Me	Me	H	Ph	76	4 h
26	Bu	Me	NH ₂	Me	Ph	43	5 h
27	Bu	Me	OEt	Me	Ph	38	4 h
27	Bu	Me	OEt	Me	Ph	46	15 min ^a
28	Bu	Me	OEt	H	Me	68	2.5 h
29	Bu	Me	Me	H	Me	70	4 h
30	Bu	Me	OEt	H	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	75	2 h
31	Bu	Me	OEt	H		75	5 h
32	Bu	Me	OEt	H		60	6 h
33	Bu	Me	OEt	H		88	5 h
34	Bu	Me	OEt	H		71	5 h
35	Bu	Pr	OEt	H	Ph	60	5 h
36	<i>sec</i> -Bu	Me	OEt	H	Ph	61	5 h
37	Me	Me	OEt	H	Me	65	4 h
38	Hex	Me	NH ₂	H	Ph	53	5 h
39	Bn	Me	OEt	H	Ph	57	5 h
40	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	H	Ph	60	5 h

^aEsta reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas focalizadas CEM -Discover (80 °C, 15 min)

Para ampliar el ámbito de aplicación de nuestro método, consideramos importante incluir el sustituyente $R^1 = H$. En este caso, al estar disponible comercialmente el 3-aminocrotonato de etilo, llevamos a cabo la reacción según un protocolo en dos componentes, con buenos resultados (esquema 3.14 y tabla 3.9).



Esquema 3.14

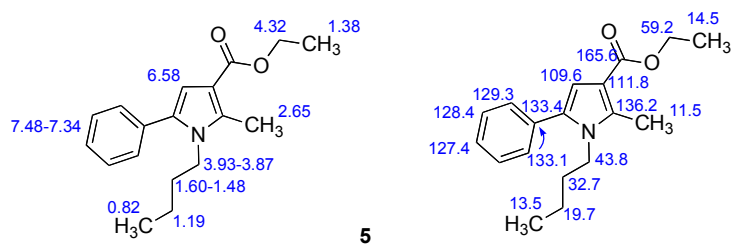
Tabla 3.9. Síntesis de pirroles no sustituidos en el nitrógeno

Pirrol	R^5	Rto, %
41	CH ₃	66
42	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	75
43	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	74
44	Ph	62

En la caracterización estructural de los derivados de pirrol sintetizados, resulta característico el desplazamiento químico del protón 4, que suele observarse en torno a 6,50 ppm. En los compuestos para los que $R^1 = H$, se detecta un acoplamiento de $J \approx 2,8$ Hz entre los protones H-4 y N₁-H, que también es característico. También se observa un acoplamiento alílico de $J \approx 0,9$ Hz en los casos en que R^5 es un grupo metilo. En los espectros de carbono 13, son especialmente significativas las señales de los carbonos 3 (carbono cuaternario a aproximadamente 111 ppm) y 4 (CH alrededor de 108 ppm).

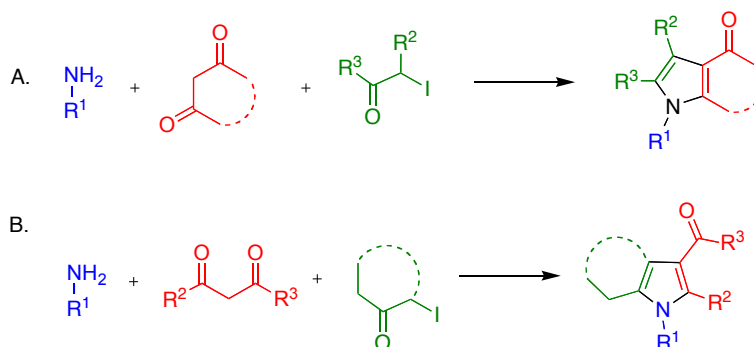
Se resume a continuación la asignación completa de los espectros de un compuesto representativo (compuesto **5**) y en el apéndice se reproducen

los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de algunos de los derivados de pirrol sintetizados.



3.3. EXTENSIÓN DE LA REACCIÓN EN DISOLUCIÓN A LA SÍNTESIS DE PIRROLES FUSIONADOS

Como ya se ha mencionado, uno de los objetivos de nuestro trabajo es la extensión de la reacción de Hantzsch a la preparación de pirroles fusionados, para lo cual son posibles en principio dos estrategias. En la primera (esquema 3.15A), se forma una β -enaminona por reacción entre una amina primaria y una 1,3-dicetona cíclica, y este intermedio se hace reaccionar con una α -iodocetona abierta. Alternativamente, puede plantearse la reacción entre una β -enaminona abierta y una α -iodocetona cíclica (esquema 3.15B).

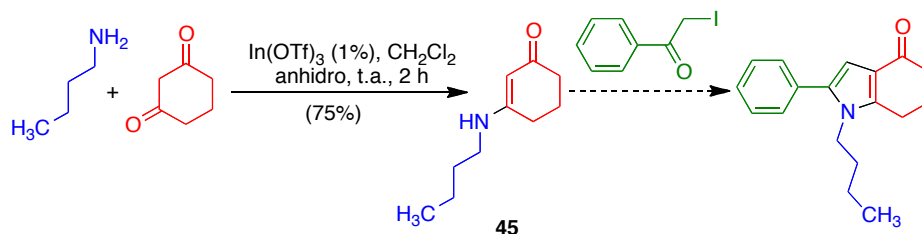


Esquema 3.15

Para investigar la primera estrategia, estudiamos la formación de la enaminona procedente de la butilamina y la 1,3-ciclohexanodiona, encontrando que nuestras condiciones habituales empleando nitrato cérico amónico como catalizador no daban buenos resultados. Inicialmente investigamos el empleo de métodos bibliográficos para la preparación de β -enaminonas cíclicas a partir de aminas primarias con β -dicetonas cíclicas, incluyendo el calentamiento en un sistema de Dean-Stark en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico¹⁰⁷ y la reacción a temperatura ambiente durante

¹⁰⁷ Murphy, M. S.; Bertrand, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 4115.

12 h en presencia de triflato de iterbio, en ausencia de disolvente.¹⁰⁸ Aunque estas reacciones proporcionaban el producto deseado, las condiciones de reacción no eran adecuadas para su adaptación posterior a un proceso en una sola operación, por lo que decidimos buscar condiciones alternativas. Como resultado de estos estudios, encontramos que el triflato de indio es un excelente catalizador de la formación de este tipo de enaminonas, proporcionando el compuesto **45** en 2 horas a temperatura ambiente con un rendimiento del 75% y utilizando tan solo un 1% de catalizador. Sin embargo, no hemos conseguido poner a punto condiciones adecuadas para la transformación de **45** en el correspondiente pirrol por reacción con ioduro de fenacilo (esquema 3.16).

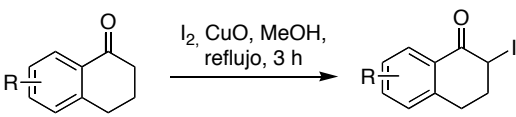

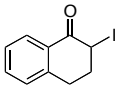
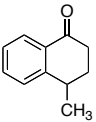
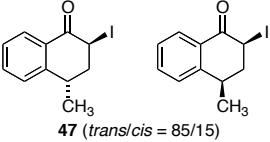
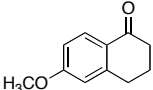
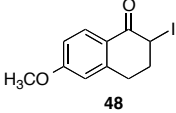
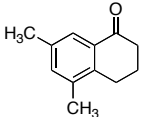
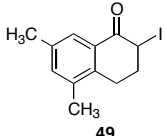


Esquema 3.16

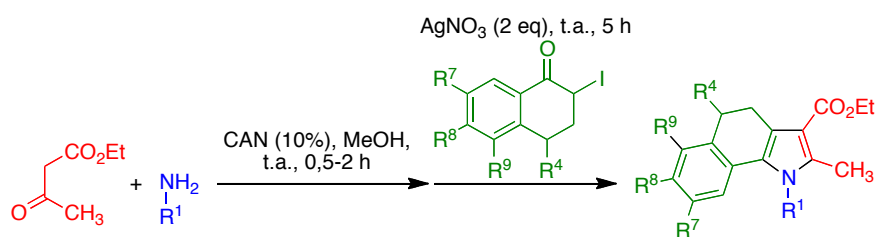
Decidimos, por tanto, explorar la posibilidad alternativa presentada en el esquema 3.15B. Como se muestra en la tabla 3.10, inicialmente escogimos como ejemplo de α -iodocetonas cíclicas los derivados de α -tetralona. Su preparación se llevó a cabo utilizando la reacción de varios derivados de tetralona con iodo y óxido de cobre(II) en las condiciones previamente aplicadas a la preparación de los compuestos del **22** al **25**.

¹⁰⁸ Epifano, F.; Genovese, S.; Curini, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2717.

Tabla 3.10. Síntesis de 2-iodo-1-tetralonas

		
Cetona	Ioduro	Rto, %
	 46	99
	 47 (<i>trans/cis</i> = 85/15)	97
	 48	96
	 49	96

La transformación de los derivados de tetralona **46-49** en pirroles fusionados requirió una modificación de nuestras condiciones de reacción, siendo las óptimas encontradas las que corresponden al uso de 10% de CAN y 2 equivalentes de nitrato de plata, en metanol como medio de reacción (esquema 3.17 y figura 3.1).



Esquema 3.17

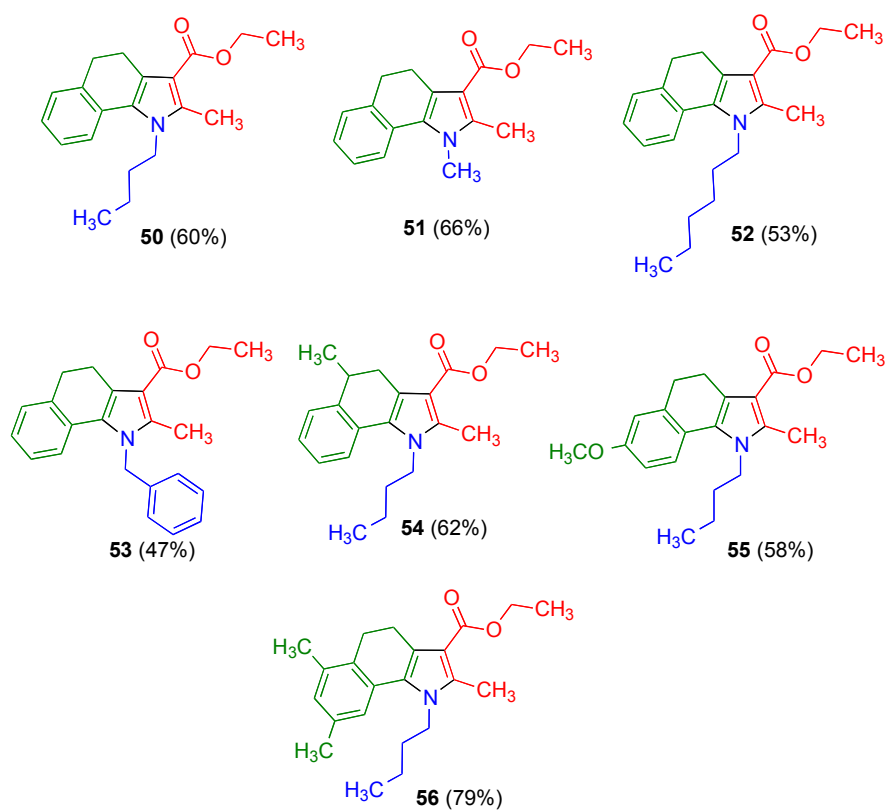
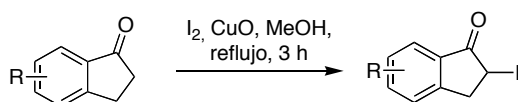



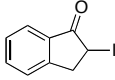
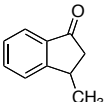
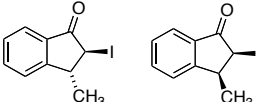
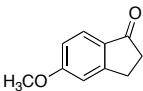
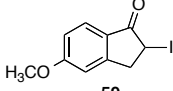
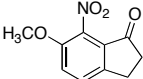
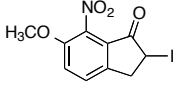
Figura 3.1

También consideramos de interés investigar la reacción análoga sobre ciclos pentagonales, escogiendo como sistema modelo los derivados de indanona. La preparación de las α -iodocetonas necesarias como materiales de partida se llevó a cabo de nuevo por tratamiento de cetonas comerciales con iodo y óxido de cobre(II), como se indica en el esquema 3.18 y tabla 3.11.

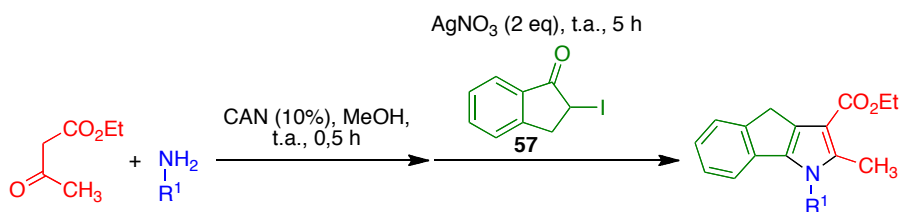


Esquema 3.18

Tabla 3.11. Síntesis de 2-iodo-1-indanonas

Cetona	Ioduro	Rto, %
	 57	96
	 58 (<i>trans/cis</i> = 85/15)	97
	 59	94
	 60	97

Tras la preparación de estos ioduros, iniciamos el estudio de su transformación en derivados de indeno[3,2-*b*]pirrol por reacción con aminas primarias y acetilacetato de etilo, utilizando las condiciones puestas a punto para los derivados de tetralona. En este caso, sólo el compuesto **57** dio resultados satisfactorios, mientras que los demás materiales de partida dieron lugar a mezclas complejas difíciles de purificar (esquema 3.20 y tabla 3.13). Los derivados de indeno[3,2-*b*]pirrol son interesantes por ser casi desconocidos en la bibliografía.¹⁰⁹



Esquema 3.20

¹⁰⁹ Se ha descrito una síntesis de indeno[3,2-*b*]pirroles basada en el acoplamiento de bencinozirconocenos con 1,3-butadiinos: Fu, X.; Chen, J.; Li, G.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5500.

Tabla 3.13. Síntesis de derivados de indeno[3, 2-*b*]pirrol catalizada por CAN

Compuesto	R ¹	Rto (%)
62	Bu	56
63	nHex	61
64	CH ₃	68

4. SÍNTESIS DE HANTZSCH DE PIRROLES EN CONDICIONES MECANOQUÍMICAS

4.1. INTRODUCCIÓN

A principios del siglo pasado, W. Nernst clasificó los diferentes campos de la química según la clase de energía suministrada al sistema: termoquímica, electroquímica, fotoquímica, etc. El nombre de mecanoquímica se aplicó al campo de reacciones producidas por energía mecánica.¹¹⁰ En 1984, Heinicke definió la mecanoquímica como *la rama de la química que estudia las transformaciones físicas y químicas de los sólidos inducidas por la aplicación de energía mecánica*. Durante el triturado mecánico de sólidos tiene lugar una serie de procesos: disminución drástica del tamaño de partícula, generación de un gran número de nuevas superficies, alteración de la estructura cristalina, reacciones químicas de

¹¹⁰ Revisiones generales del campo de la mecanoquímica: (a) Fernández-Bertrán, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 581. (b) Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2317. (c) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddelli, D. C. *Chem. Soc. Rev.* 2012, **41**, 413. (d) Bowmaker, G. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 334.

diversos tipos (descomposición, intercambio iónico, oxidación-reducción, formación de complejos o aductos, etc). Inicialmente se pensó que estas reacciones eran debidas al calor que se produce durante los procesos de molturación, pero desde finales del siglo XIX se comprobó que los efectos mecánicos desempeñan un papel determinante en las reacciones mecanoquímicas. En la trituración de dos sustancias se generan transformaciones complejas, ya que la energía mecánica altera el orden de la estructura cristalina, produciendo roturas y nuevas superficies. En los puntos de colisión de los sólidos, éstos se deforman e incluso funden, formando puntos calientes donde las partículas pueden alcanzar una muy elevada energía vibracional que lleva a la ruptura de los enlaces. Estos procesos ocurren en un período de 10^{-7} s, en el cual no llega a alcanzarse el equilibrio térmico. Este período, llamado fase de plasma, es seguido por el período de post-plasma que dura 10^{-6} s o más, durante el cual los procesos de relajación disipan la energía del sistema. El período de post-plasma es el responsable de muchas de las reacciones observadas.

La molturación se puede llevar a cabo de distintas maneras. Aunque un simple mortero y un almirez son suficientes en muchos casos para realizar una reacción en ausencia de disolvente, siempre que no sea necesario traspasar barreras altas de energía, los procesos de molturación pueden requerir tiempos prolongados, horas e incluso días, y pueden resultar poco reproducibles en función de la fuerza física del operador. En este contexto, los molinos de bolas son prometedores porque han mostrado ser una buena técnica para la molturación de minerales y la preparación de sólidos inorgánicos¹¹¹ a escala de laboratorio e industrial.¹¹²

¹¹¹ Garay, A. L.; Pichon, A.; James, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 846.

¹¹² Kaupp, G. *Cryst. Eng. Commun.* **2006**, 8, 794.

La preparación de compuestos de alto valor añadido en la industria química fina, tales como productos farmacéuticos y agroquímicos, va acompañada con frecuencia por la generación de grandes cantidades de residuos, que pueden llegar a alcanzar una masa entre 25 y 100 veces la del producto que se pretende obtener.¹¹³ Consideraciones económicas y de protección medioambiental hacen que tenga gran importancia el desarrollo de procedimientos sintéticos que permitan disminuir esta producción de residuos, una de cuyas principales fuentes son los disolventes orgánicos. En principio, éstos se consideran necesarios porque las reacciones orgánicas se llevan a cabo normalmente en disolución, lo que facilita las transferencias de energía térmica. Sin embargo, existe en la actualidad un gran interés por el desarrollo de metodologías sintéticas que eviten o disminuyan el uso de disolventes y, por tanto, la producción de sus residuos, especialmente las reacciones en fase sólida.¹¹⁴ Se representan en la figura 4.1 las principales metodologías que se utilizan en la actualidad para lograr este objetivo, de acuerdo con una revisión bibliográfica reciente sobre síntesis en fase sólida.¹¹⁵ Resulta sorprendente observar que los procedimientos mecanoquímicos figuran entre los menos utilizados, y que en cualquier caso el único que se menciona es el más primitivo de todos, la molturación, a pesar de que el molino de bolas tiene una amplia difusión industrial como equipo de pulverización. El empleo de molinos de bolas vibratorios (*high-speed vibration milling*, HSVM) se ha aplicado a la formación de enlaces carbono-carbono¹¹⁶ pero apenas se ha utilizado en la

¹¹³ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. *Science* **2002**, 297, 807.

¹¹⁴ Tanaka, K. *Solvent-Free Organic Synthesis*. Wiley-VCH, 2003.

¹¹⁵ Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4140.

¹¹⁶ Revisión: Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2213.

formación de enlaces carbono-heteroátomo. Recientemente, gracias a técnicas tales como la difracción de rayos X de alta energía producidos en un sincrotrón¹¹⁷ y la espectroscopía de fuerza de molécula única¹¹⁸ han permitido el estudio *in situ* de algunas reacciones mecanoquímicas, llegándose a la conclusión de que su velocidad de reacción es comparable o superior a la observada en disolución.

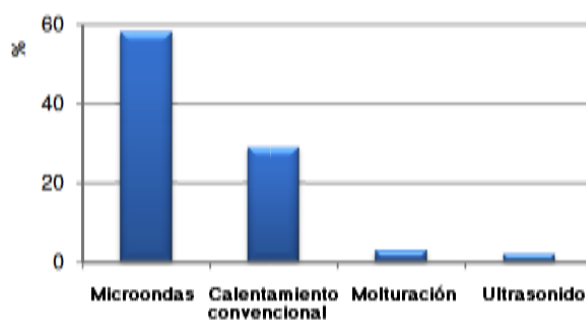


Figura 4.1

Las consideraciones anteriores demuestran el gran interés del estudio de las aplicaciones en síntesis orgánica del molino de bolas vibratorio, que es el ámbito del presente capítulo.

¹¹⁷ Frišćić, T. Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 66.

¹¹⁸ Klukovich, H. M.; Kouznetsova, T. B.; Kean, Z. S.; Lenhardt, J. M.; Craig, S. L. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 110.

4.2 α -IODACIÓN MECANOQUÍMICA DE CETONAS

Nuestro interés en la mecanoquímica surgió durante el proceso de búsqueda de metodos de iodación de cetonas. El grupo de Stabver describe un método de halogenación en α de cetonas en ausencia de disolventes, empleando N-halosuccinimidas en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico, en condiciones de molturación con mortero y con tiempos totales de reacción de 2-3 horas,¹¹⁹ pero en nuestro caso este método resultó ser poco reproducible. Decidimos, por tanto, estudiar este tipo de halogenación en condiciones de tipo HSVM, empleando un molino vibratorio horizontal provisto de dos brazos donde se fija el recipiente que contiene la mezcla de reacción (figura 4.2). Como se observa en la figura 4.3, los recipientes estan recubiertos del mismo material del que esta hecho la bola, óxido de zirconio, que tiene la ventaja de ser inerte y no desprender partículas al medio de reacción.



Figura 4.2

¹¹⁹

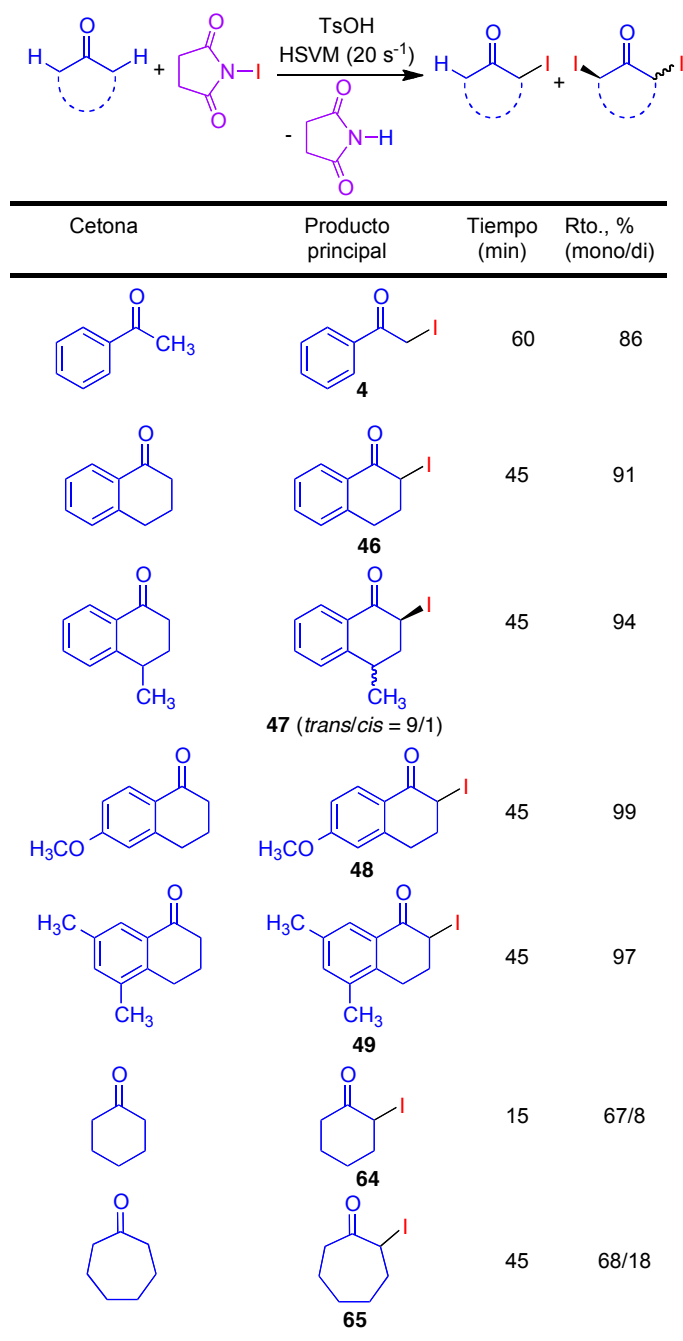
Pravst, I.; Zupan, M.; Stabver, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5191.



Figura 4.3

Tras un trabajo inicial de optimización, encontramos que el empleo de N-iodosuccinimida y ácido *p*-toluenosulfónico en el molino de bolas, con una frecuencia de vibración de 20 s^{-1} , resultó adecuado para lograr la transformación buscada, como se resume en el esquema 4.1. En dicho estudio también se concluyó que la iodación es más lenta que la bromación,¹²⁰ y que las cetonas cíclicas son más reactivas que las de cadena abierta, como indican los datos correspondientes a la obtención de la α -iodoacetofenona **4** si se comparan con los de otras entradas de la tabla. En dos casos (reacciones que partían de ciclohexanona y cicloheptanona), el método mecanoquímico condujo a pequeñas cantidades de productos secundarios de diiodación.

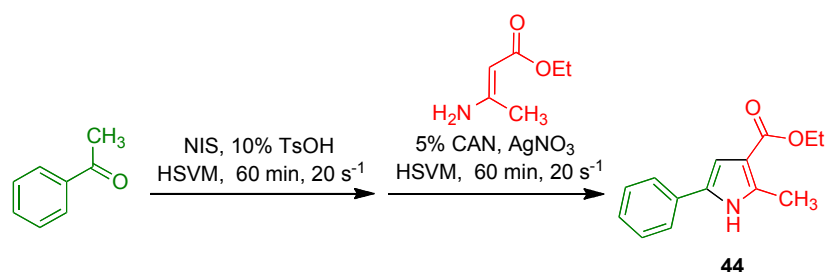
¹²⁰ Resultados recogidos en el trabajo de fin de Máster de Sònia Sabaté (Universidad Complutense, 2009).



Esquema 4.1

4.3 SÍNTESIS MECANOQUÍMICA DE PIRROLES EN AUSENCIA DE DISOLVENTE

Una reacción secundaria que se observa en ocasiones en la síntesis convencional de pirroles, descrita en el capítulo anterior, es la formación de α -metoxicetonas por reacción entre la α -iodocetona y el metanol empleado como disolvente, probablemente promovida por la sal de plata. Por este motivo, decidimos desarrollar una variante de dicha reacción que pudiera llevarse a cabo en ausencia de disolventes, planteándonos para ello el empleo de condiciones mecanoquímicas. Además, quisimos combinar este proceso con la reacción de iodación *in situ*, cuyas condiciones óptimas en el molino de bolas ya habíamos puesto a punto. Para el estudio inicial de optimización, tomamos como modelo la preparación del pirrol **44** mediante la reacción del yoduro de fenacilo, generado *in situ*, con 3-aminocrotonato de etilo, disponible comercialmente, en presencia del sistema catalítico formado por el CAN y el nitrato de plata (Esquema 4.2). Como se muestra en la tabla 4.1, para conseguir el mejor resultado se necesita un tiempo de reacción de una hora con una frecuencia de 20 s^{-1} , puesto que una frecuencia de 10 ciclos por segundo resulta insuficiente para que la reacción termine. Además se requiere de un exceso de la β -enaminona de 1.5 equivalentes para asegurar la conversión total de la iodoacetofenona, puesto que se asume un porcentaje de hidrólisis de la β -enaminona por el agua liberada en el medio de reacción como consecuencia de la ciclación final.



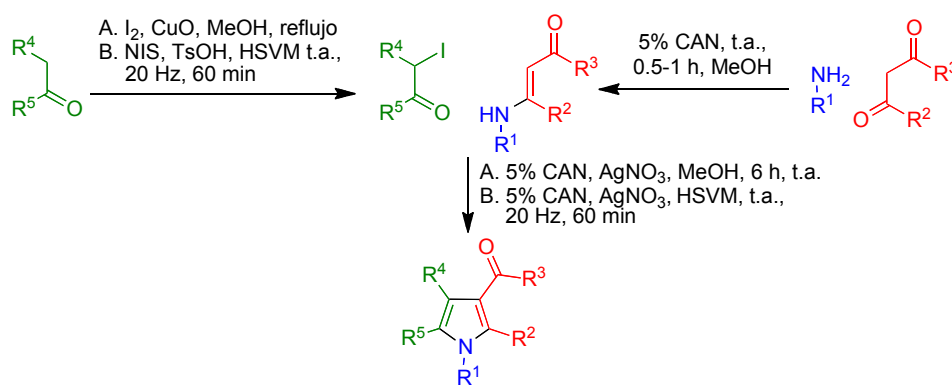
Esquema 4.2

Tabla 4.1. Optimización de la síntesis del pirrol modelo **44**

Tiempo (min)	Frecuencia (s ⁻¹)	Equivalentes β-enaminona	Rto (%)
30	10	1.2	16
45	10	1.2	30
60	10	1.5	40
60	20	1.5	82



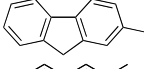
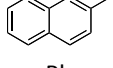
Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de pirroles bajo condiciones mecanoquímicas, preparamos una serie de pirroles para llevar a cabo un estudio comparativo de ambos métodos. En el esquema 4.3 y la tabla 4.2 se recogen los resultados obtenidos por el método convencional, empleando metanol como disolvente (condiciones A) y con obtención previa del ioduro en una etapa independiente y los conseguidos bajo condiciones mecanoquímicas en ausencia de disolvente (condiciones B), en las cuales el ioduro se genera *in situ*.

En todos los ejemplos, los rendimientos mejoran considerablemente siguiendo la metodología B. Solo existen cuatro ejemplos (compuestos **28**, **29**, **37** y **41**) en los que no pudo utilizarse el método mecanoquímico a causa de la volatilidad de la acetona, que impedía su uso debido a la falta de hermeticidad de nuestro molino de bolas. En general, las condiciones mecanoquímicas evitan la etapa de aislamiento del ioduro intermedio, con la única excepción de la preparación de los pirroles **31** y **32**, para los que



Esquema 4.3

Tabla 4.2. Comparación de la síntesis de pirroles en condiciones convencionales y mecanoquímicas

Pirrol	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rto A, (%)	Rto B, (%)
5	Bu	Me	OEt	H	Ph	72	85
35	Bu	Pr	OEt	H	Ph	60	80
7	Bu	Me	Me	H	Ph	76	81
26	Bu	Me	NH ₂	Me	Ph	43	65
27	Bu	Me	OEt	Me	Ph	46 ^a	78
28	Bu	Me	OEt	H	Me	68	--
29	Bu	Me	Me	H	Me	70	--
2	Bu	Me	OEt	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	69	79
30	Bu	Me	OEt	H	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	75	80
31	Bu	Me	OEt	H		75	97 ^a
32	Bu	Me	OEt	H		60	75 ^a
33	Bu	Me	OEt	H		71	97
34	Bu	Me	OEt	H		88	97
36	<i>i</i> Bu	Me	OEt	H	Ph	61	93
37	Me	Me	OEt	H	Me	65	--
39	Bn	Me	OEt	H	Ph	57	68
40	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	OEt	H	Ph	60	85
44	H	Me	OEt	H	Ph	62	82
41	H	Me	OEt	H	Me	66	--

fue necesario el empleo de iodo y óxido de cobre (II) en una reacción independiente descrita en el capítulo anterior.

En la figura 4.3 se recogen ejemplos adicionales de pirroles que preparamos en el molino de bolas y que incorporan nuevos sustituyentes que no se habían introducido por el método convencional.¹²¹ Una de las modificaciones consiste en la introducción de un grupo dimetilamino en la posición 1, proveniente del uso de *N,N*-dimetilhidracina como material de partida (compuesto **66**). En la posición 2, fuimos capaces de introducir grupos etilo (compuestos **68** y **69**) así como un grupo etoxycarbonilmetilo, consiguiendo así la funcionalización de una posición más de la estructura del pirrol (compuesto **67**). En cuanto a la posición 3, preparamos algunos ejemplos más de amidas no sustituidas en el nitrógeno (compuestos **70**, **71** y **74**), así como una *N*-fenilamida (compuesto **69**). En este último caso, el compuesto dicarbonílico de partida no está disponible comercialmente y fue necesaria su preparación a partir del éster correspondiente.¹²² El empleo de diarilcetonas nos permitió introducir simultáneamente sustituyentes aromáticos en las posiciones 4 y 5 (compuestos **71** y **72**). En estos casos, fue necesario modificar el método de iodación puesto que el procedimiento mecanoquímico sólo conducía a la recuperación del material de partida.¹²² Por último, cabe destacar el uso de una cetona alifática de partida menos volátil que la acetona para poder incorporar sustituyentes alifáticos en la posición 5. Así, los pirroles **73** y **74**, obtenidos con buenos rendimientos, incorporan un grupo *terc*-butilo.

¹²¹ Comunicación preliminar de los resultados del método mecanoquímico: Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 591.

¹²² La preparación de la β -cetoamida y la α -iodocetona se explican en el capítulo 5.

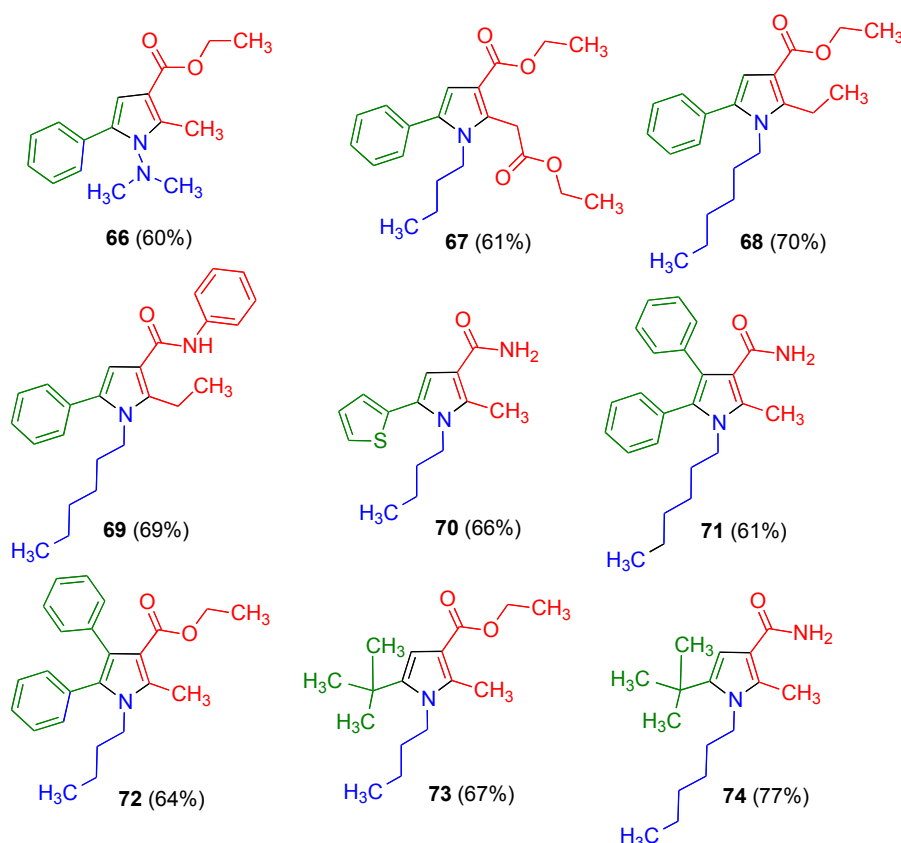


Figura 4.3

Por último, consideramos conveniente estudiar un ejemplo en el que la amina de partida fuera quiral, con la finalidad de verificar si el método respetaba la integridad del estereocentro. Escogimos el valinato de metilo, ya que la presencia de un carbonilo adyacente al estereocentro hace a éste especialmente sensible a la racemización. La reacción se llevó a cabo a partir de los dos enantiómeros del α -aminoéster, con objeto de disponer de un compuesto racémico que se pudiera emplear como referencia en el estudio de pureza enantiomérica. Como se indica en la figura 4.4, ambos compuestos se obtuvieron con buen rendimiento y su estudio por HPLC empleando una columna quiral con un relleno de carbamato de celulosa

indicó que eran enantioméricamente puros dentro de los límites de cuantificación del experimento.

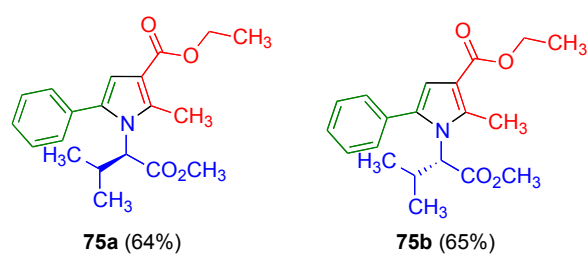
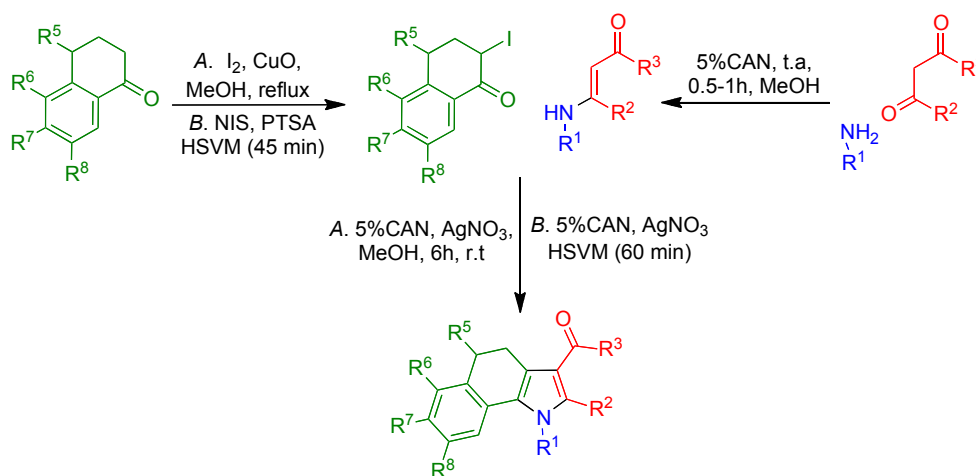


Figura 4.4

4.4 EXTENSIÓN DE LA REACCIÓN MECANOQUÍMICA A LA SÍNTESIS DE PIRROLES FUSIONADOS

Análogamente a lo realizado para el caso de los pirroles simples, llevamos a cabo un pequeño estudio comparativo de los métodos clásico y mecanoquímico para la obtención de pirroles fusionados derivados del esqueleto de benzo[*g*]indol. Observamos un importante incremento en los rendimientos, alcanzando valores en torno al 90%, cuando la reacción se llevaba a cabo en el molino de bolas en ausencia de disolvente frente a las llevadas a cabo por agitación en metanol (esquema 4.4 y tabla 4.3).



Esquema 4.4

Tabla 4.3. Comparación de la síntesis de benzo[*g*]indoles en condiciones convencionales y mecanoquímicas

Pirrol	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Rto A, (%)	Rto B, (%)
50	Bu	OEt	H	H	H	H	60	85
54	Bu	OEt	Me	H	H	H	62	93
56	Bu	OEt	H	Me	H	Me	79	95

A la vista de estos resultados positivos, decidimos preparar nuevos ejemplos modificando los sustituyentes obtenidos hasta la fecha (figura 4.5). En primer lugar, puesto que la iodación mecanoquímica de ciclohexanona y cicloheptanona había proporcionado buenos rendimientos, decidimos emplear estas dos reacciones como etapas iniciales de nuestro proceso multicomponente, obteniendo los compuestos **76** y **77** esperados con unos rendimientos de 52% y 40%, respectivamente. Es interesante destacar que la obtención de estos compuestos fracasó en las condiciones convencionales. En el caso de los compuestos **78** y **79**, obtenidos con rendimientos excelentes, se modificaron los sustituyentes

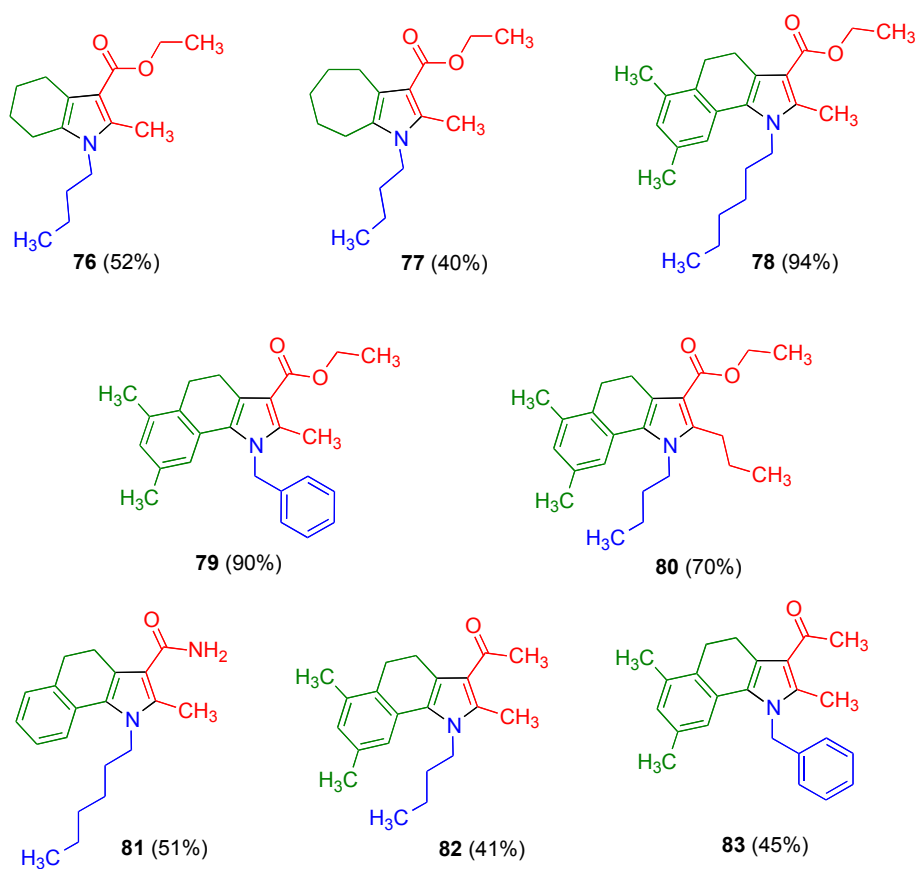
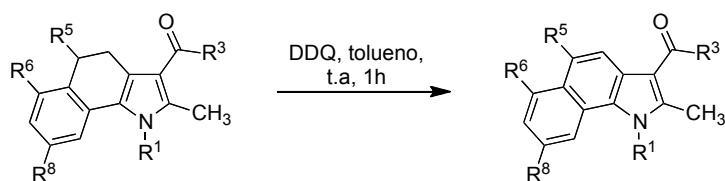


Figura 4.5

del nitrógeno. Además, incorporamos algunos sustituyentes novedosos en este tipo de pirroles fusionados tales como un grupo propilo en la posición 2 del heterociclo (compuesto **80**). En cuanto a la posición 3, pudimos sintetizar derivados con grupos funcionales distintos al éster etílico y así preparamos un compuesto con una amida en la posición 3 (**81**) y dos ejemplos que presentan una cetona (**82 y 83**).

La aromatización de estos sistemas permite el acceso a análogos con una disposición espacial más plana que la de los compuestos de partida y nos pareció interesante, dado el carácter intercalante de ADN de muchos tipos de indoles fusionados. Probamos diferentes métodos, tales como CAN en cantidades equimoleculares, donde observamos una mezcla compleja. Tanto el Pd/C como el tricloruro de hierro fueron insuficientes, puesto que recuperábamos el material de partida. Sin embargo, el empleo de DDQ como oxidante en tolueno a temperatura ambiente nos condujo a los productos deseados (esquema 4.5). Bajo estas condiciones preparamos los ejemplos **84-87** recogidos en la tabla 4.4, con rendimientos excelentes.



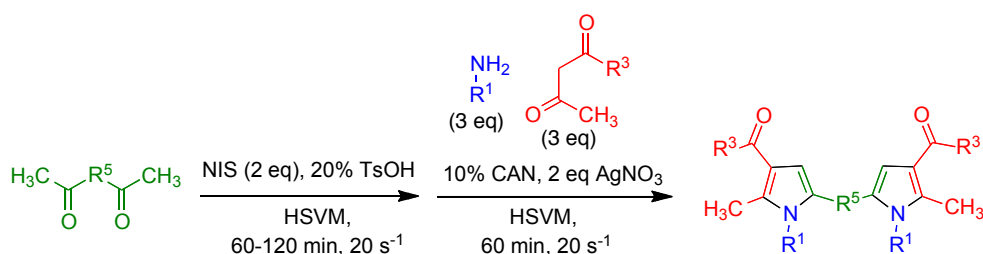
Esquema 4.5

Tabla 4.4. Obtención de sistemas aromáticos de benzo[g]indol

Pirrol	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁸	Rto, (%)
84	Hex	NH ₂	H	H	H	96
85	Bu	OEt	H	H	H	98
86	Bu	Me	H	Me	Me	98
87	Bu	OEt	Me	H	H	95

4.5. REACCIONES DE HANTZSCH DOBLES BAJO CONDICIONES MECANOQUÍMICAS

Para ampliar el ámbito de aplicación de nuestro método, nos pareció interesante preparar estructuras simétricas que contuvieran dos anillos de pirrol por medio de reacciones dobles. Para ello, escogimos como material de partida compuestos aromáticos diacetilados, los cuales resultaron ser buenos sustratos para nuestro método de iodación en el molino de bolas, empleando el doble de equivalentes de la *N*-iodosuccinimida así como un 20% del ácido *p*-toluenosulfónico. En general, esta reacción estaba completa al cabo de 1 hora, aunque para la iodación de la 1-(4'-acetilbifenil-4-il)-etanona, necesaria para la obtención de **91**, se necesitó un tiempo de reacción de dos horas. A continuación, la adición de la β -enaminona (no aislada), CAN y nitrato de plata, en las proporciones



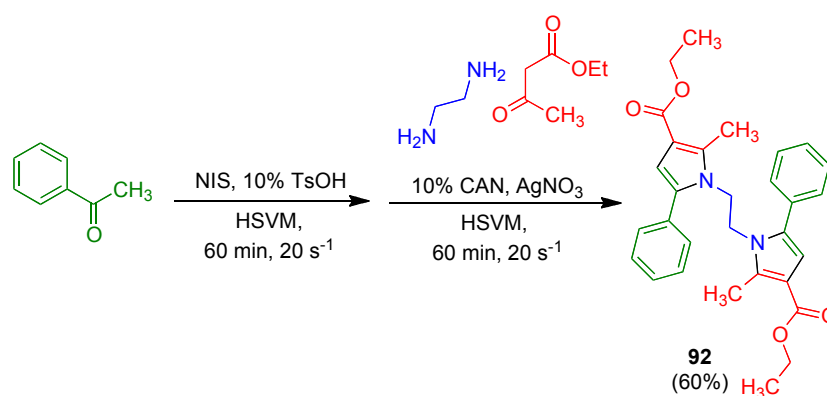
Esquema 4.9

Tabla 4.5. Reacciones de Hantzsch dobles

Pirrol	R ¹	R ³	R ⁵	Rto, (%)
88	Bu	OEt		90
89	<i>sec</i> -Bu	Me		84
90	Bu	OEt		84
91	Bu	OEt		94

adecuadas y, tras un tiempo de reacción de una hora en el molino vibratorio, nos condujo a los pirroles dobles deseados a partir de cetonas dobles, todas ellas disponibles comercialmente. Así pudimos preparar pirroles unidos por un fenilo con una sustitución de tipo *para* (**88** y **89**) o *meta* (**90**) o bien separados por un sistema de bifenilo (**91**). Con el derivado **89** comprobamos que también era posible incluir una amina primaria ramificada, así como una dicetona como componente dicarbonílico, con buen rendimiento. Otra cetona que intentamos emplear fue un derivado diacetilado de piridina, pero sus intentos de iodación resultaron infructuosos.

Otra posibilidad para obtener compuestos que contienen dos anillos de pirrol consiste en el empleo de diaminas. Así, la reacción entre etilenodiamina, acetofenona y acetilacetato de etilo (estos dos últimos en exceso) proporcionó el pirrol **92** con un 60 % de rendimiento.



Esquema 4.10

En resumen, las condiciones mecanoquímicas aumentan la generalidad, reducen el tiempo de reacción y aumentan el rendimiento de la síntesis de Hantzsch de pirroles catalizada por ácidos de Lewis, además de permitir

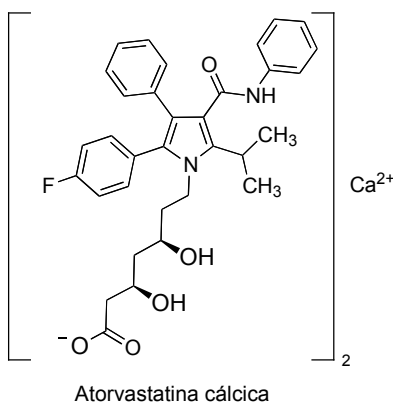
combinarla con la preparación de la α -halocetona de partida en un único proceso secuencial. Debe destacarse que se trata de la primera reacción multicomponente llevada a cabo exclusivamente con energía mecánica.

5. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE HANTZSCH GENERALIZADA A LA SÍNTESIS ORIENTADA A MOLÉCULAS OBJETIVO CONCRETAS

5.1 APLICACIÓN DEL MÉTODO MECANOQUÍMICO A LA SÍNTESIS DE LA ATORVASTATINA

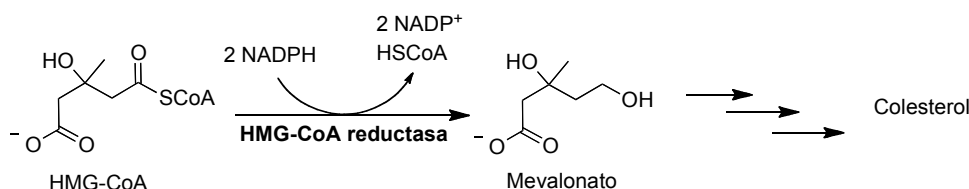
5.1.1 Introducción

La atorvastatina, comercializada, entre otros, bajo el nombre de Lipitor,[®] es el fármaco más vendido de la historia.¹²³ Pertenece a la familia de las estatinas, las cuales desempeñan un importante papel en la prevención de



¹²³ http://www.crainsnewyork.com/article/20111228/HEALTH_CARE/111229902 (consultado el 8-02-2013).

enfermedades cardiovasculares por su efecto antihipercolesteromiente. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por su similitud con el sustrato HMG-CoA (esquema 5.1).¹²⁴ Esta enzima, ubicada en los hepatocitos, es limitante en la biosíntesis del colesterol, por lo que su inhibición resulta significativa puesto que la mayor parte del colesterol en sangre proviene de la biosíntesis en lugar de la dieta. Además, al interferir en la síntesis del mevalonato, también se modifica la síntesis de isoprenoides vitales para funciones celulares, lo que ocasiona beneficios de tipo pleitrópicos, especialmente sobre la pared arterial, y que son permanentemente objeto de estudio puesto que podrían ampliar el perfil de uso de las estatinas.¹²⁵



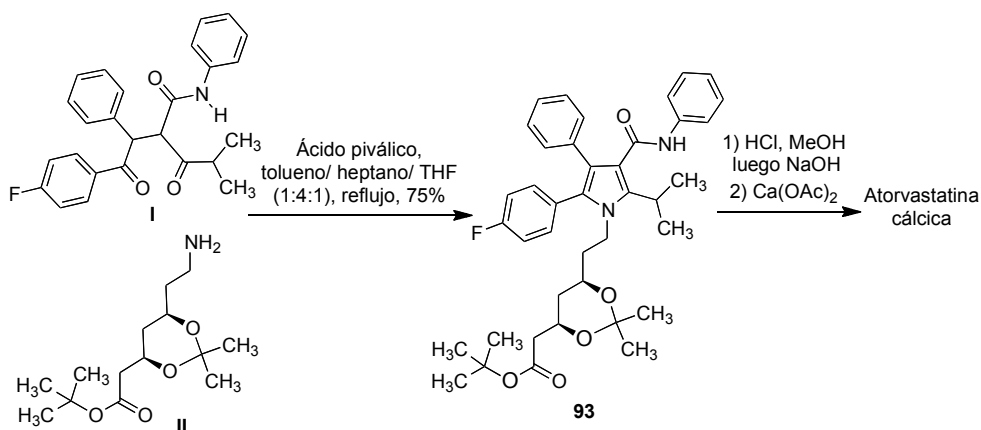
Esquema 5.1

El grupo farmacóforo de las estatinas consiste en una cadena ácida que se encuentra doblemente hidroxilada en las posiciones 3 y 5 y con una esteroquímica definida, anclada a diferentes sistemas heterocíclicos o carbocíclicos. La atorvastatina es la única estatina donde la cadena quiral no está unida al ciclo a través de un átomo de carbono sino de nitrógeno.

¹²⁴ Stancu, C.; Sima, A. J. *Cell. Mol. Med.* **2001**, 5, 378.

¹²⁵ Liao, J. K.; Laufs, U. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, 45, 89.

La importancia de la atorvastatina ha dado lugar a un gran interés por su síntesis,¹²⁶ que se ha centrado especialmente en la síntesis de la cadena quiral. En cuanto a la preparación de su núcleo pirrólico pentasustituido, generalmente se basa en una reacción de Paal-Knorr, en la que se hace reaccionar el compuesto 1,4-dicarbonílico **I** con la amina **II**, portadora de la cadena quiral. Se necesita medio ácido y calentar a reflujo para obtener el pirrol deseado **93**, precursor inmediato de la atorvastatina (esquema 5.2). La preparación del material de partida **I** requiere dos etapas adicionales a partir de una β -cetoamida.¹²⁷



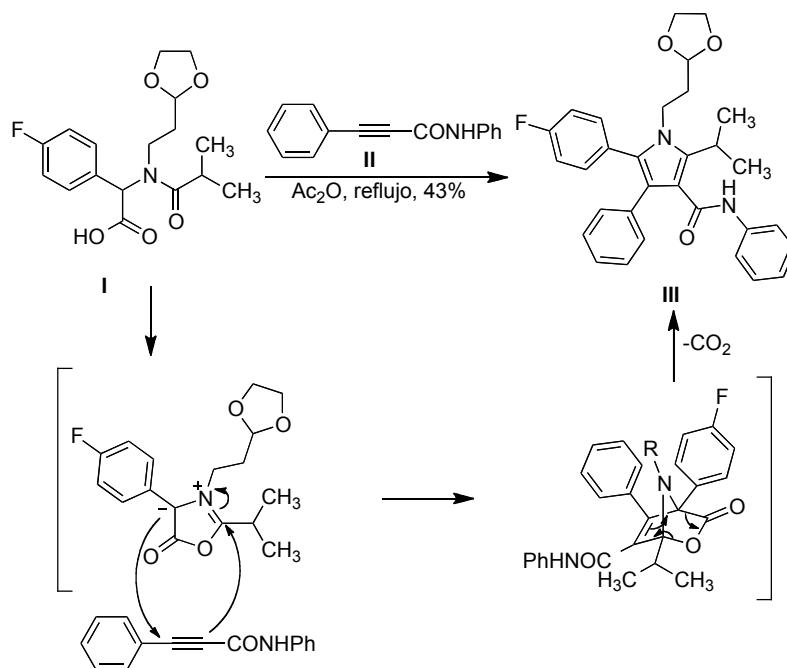
Esquema 5.2

A pesar de que esta reacción es la empleada hoy en día para la síntesis industrial del fármaco, no fue la que se desarrolló en primer lugar para acceder a este núcleo de pirrol. El primer ejemplo fue una reacción de cicloadición 1,3-dipolar donde el correspondiente amidoácido **I** formaba un

¹²⁶ Revisiones: (a) Casar, Z. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 816. (b) Jie-Jack, L.; Douglas, S. J.; Drago, R. S.; Bruce, D. R. *Contemporary Drug Synthesis*. Wiley-Interscience, 2004.

¹²⁷ Baumann, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2283.

intermedio de tipo oxazolona que reaccionaba con el acetileno **II**, obteniéndose el regioisómero deseado **III** como único producto de la reacción (esquema 5.3).¹²⁸ Sin embargo, el grupo de Pandey y Rao llevó a cabo más tarde esta misma reacción empleando otro amidoácido de partida y, a pesar de que consiguió aumentar el rendimiento de la reacción, perdió la regioselectividad.¹²⁹



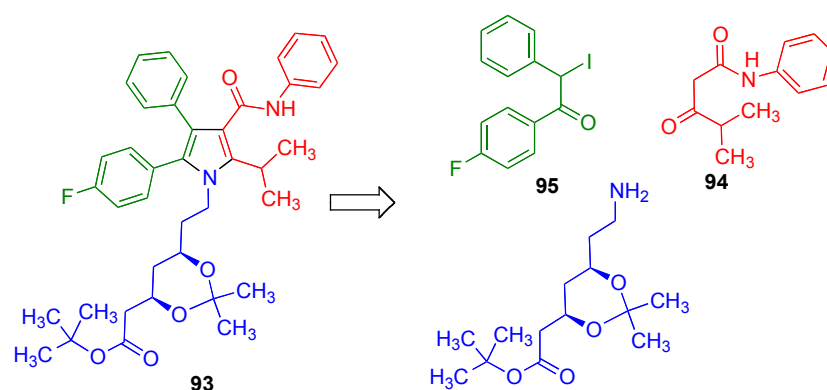
Esquema 5.3

Dado que no existía ningún precedente para la síntesis de la atorvastatina mediante una reacción de Hantzsch, decidimos probar nuestra metodología para llevar a cabo una síntesis multicomponente del precursor protegido de esta estatina **93**. Según el esquema retrosintético

¹²⁸ Roth, B. D.; Blankley, C. J.; Chucholowski, A. W.; Ferguson, E.; Hoefle, M. L.; Ortwine, D. F.; Newton, R. S.; Sekerke, C. S.; Sliskovic, D. R.; Stratton, C. D.; Wilson, M. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357.

¹²⁹ Pandey, P. S.; Rao, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 129.

5.4, los materiales de partida que necesitábamos preparar eran la *N*-fenilacetoacetamida **94** y la α -iodocetona diarilada **95**. En el caso de la amina quiral, puesto que no era objeto de nuestro estudio y estaba disponible comercialmente, decidimos no prepararla en el laboratorio.

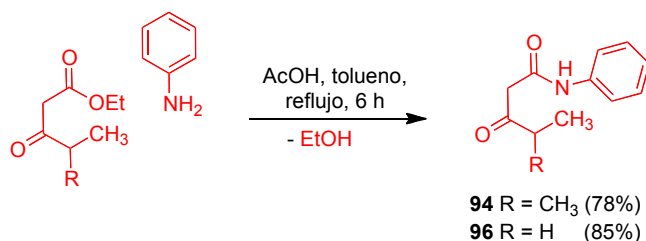


Esquema 5.4

5.1.2 Preparación de materiales de partida

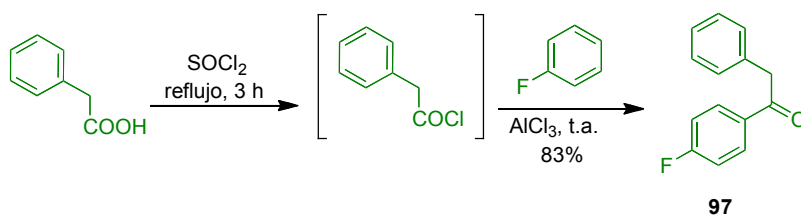
Para la preparación del compuesto dicarbonílico **94** empleamos un método ya descrito,¹³⁰ que parte del correspondiente éster y combinado con un exceso de anilina, en medio ácido nos condujo a la amida deseada. El empleo de tolueno como disolvente nos permitió arrastrar y recoger en un Dean-Stark el etanol formado como consecuencia de la reacción (esquema 5.5). Este método fue el mismo que utilizamos para la preparación de la β -cetoamida **96**, que empleamos como material de partida para la formación del pirrol **69** (capítulo 4).

¹³⁰ Jendralla, H.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Granzer, E.; Kerekjarto, B. V.; Kessler, K.; Krause, R.; Schubert, W.; Wess, G. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 61.



Esquema 5.5

En cuanto a la preparación de la α -iodocetona de partida **95**, en primer lugar fue necesario obtener la diarilcetona **97**, a la que accedimos a través de una reacción de Friedel-Crafts recogida de la bibliografía.¹³¹ Para ello partimos del cloruro de fenilacetilo, que obtuvimos al calentar a reflujo el correspondiente ácido con cloruro de tionilo en exceso, y que tratamos a continuación con fluorobenceno y tricloruro de aluminio, como ácido de Lewis (esquema 5.6).

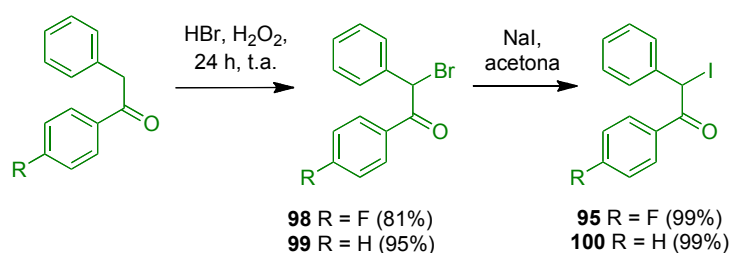


Esquema 5.6

Los métodos bibliográficos de iodación directa en alfa respecto al grupo carbonilo de **97** probados no dieron buenos resultados, por lo que decidimos optar por la bromación seguida de un intercambio con ioduro sódico descrito en capítulos anteriores (esquema 5.7). La reacción de

¹³¹ Ramajayan, R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; Balaraman, R.; Djaballah, H.; Shum, D.; Radu, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2004.

bromación supuso el empleo de ácido bromhídrico y peróxido de hidrógeno, en agua y a temperatura ambiente.¹³² Cabe destacar la necesidad de proteger la reacción frente a la luz, cubriendo el matraz de la reacción con papel de aluminio, evitando así reacciones secundarias de tipo radicalario. Esta metodología también la aplicamos para preparar el yoduro **100**, necesario para la preparación de los pirroles **71** y **72**, descritos en el capítulo 4.



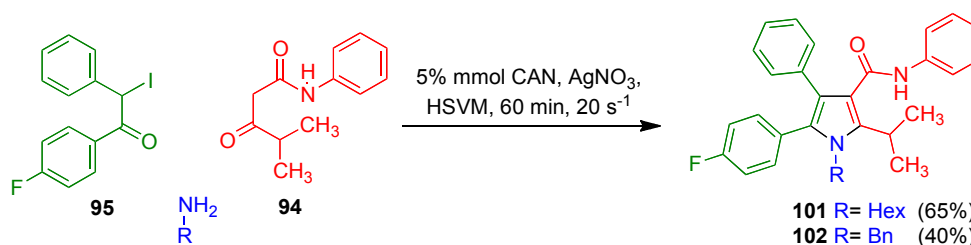
Esquema 5.7

5.1.3 Preparación de análogos simplificados de la atorvastatina

La combinación de una amida sustituida en la posición tres del pirrol, con un grupo voluminoso como el isopropilo en el carbono dos, resulta poco favorable para esta reacción puesto que disminuye significativamente la reactividad del compuesto dicarbonílico. Al mismo tiempo, la presencia de sustituyentes en el carbono 4 del pirrol, así como el empleo de una amina primaria compleja, también pueden suponer una reducción del rendimiento final. Por estas razones, y dado el elevado precio de la amina quiral de partida, decidimos realizar un estudio con otras aminas con objeto de fijar las condiciones de la síntesis de Hantzsch. Así, al adicionar la β -cetoamida **94**, CAN y hexilamina a la α -iodocetona **95** y nitrato de plata y

¹³² Podgoršek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. *Green Chem.* **2007**, 9, 1212.

posteriormente someter la mezcla al movimiento vibratorio del molino de bolas durante una hora obtuvimos el pirrol **101** con un rendimiento del 65%. A continuación realizamos el mismo experimento empleando bencilamina como ejemplo de una amina más impedida. En este caso obtuvimos el pirrol **102** con un rendimiento del 40% (esquema 5.8).

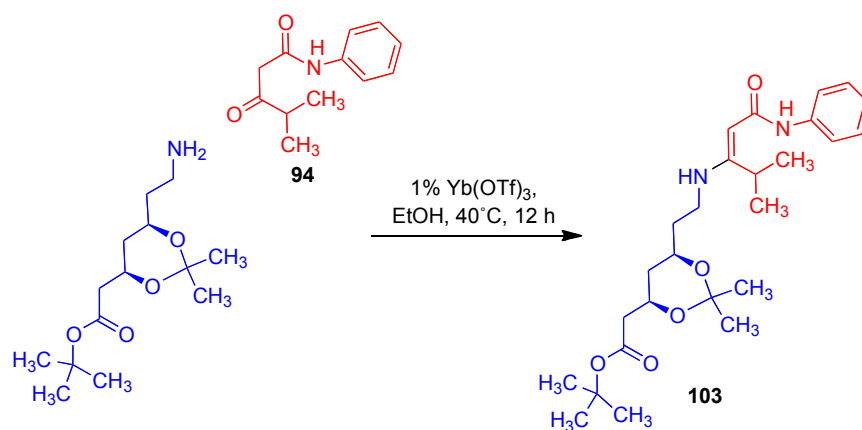


Esquema 5.8

5.1.4 Síntesis de la lactona de la atorvastatina

Al aplicar el mismo procedimiento a la síntesis de la atorvastatina, empleando la amina quiral en presencia de CAN, observamos la formación de mezclas complejas. Tras una búsqueda bibliográfica, atribuimos este problema a la propiedad del CAN de catalizar la desprotección del grupo acetal.¹³³ A la vista de nuestro estudio de optimización inicial, escogimos el triflato de iterbio como alternativa. Este cambio de catalizador, junto con el empleo de una pequeña cantidad de etanol como disolvente para favorecer la homogenización de la mezcla y el calentamiento de la misma hasta 40 °C durante una noche, nos condujo a la obtención de la β -enaminona deseada, que se utilizó para la siguiente reacción sin aislarla, aunque en uno de los experimentos se separó una muestra del medio de reacción para caracterizarla espectroscópicamente (esquema 5.9).

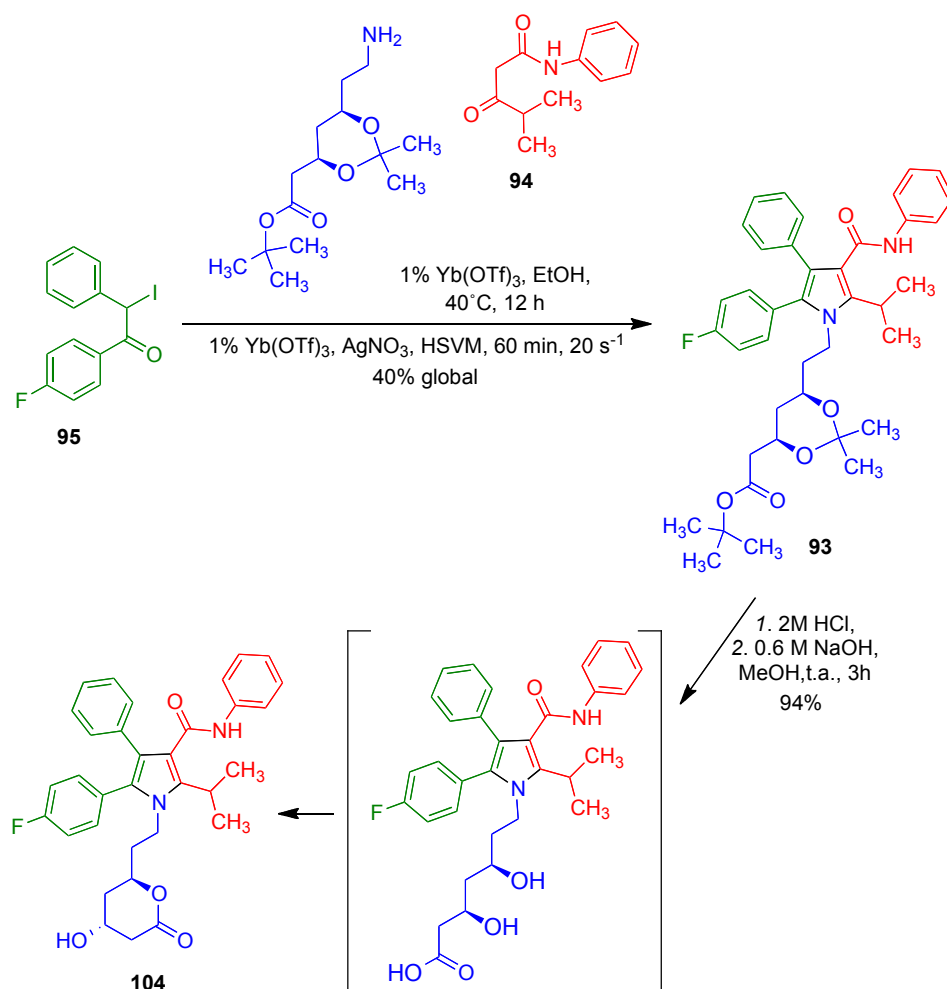
¹³³ Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J. M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3207.



Esquema 5.9

A continuación, la reacción mecanoquímica de la β -enaminona **103** con el derivado iodado **95**, catalizada nuevamente por triflato de iterbio y nitrato de plata, nos condujo a la obtención del precursor inmediato de la atorvastatina **93** tras ser la mezcla sometida al movimiento vibratorio del molino de bolas durante una hora de duración con una frecuencia de 20 s⁻¹. A continuación, la desprotección de la cadena alifática de la atorvastatina empleando un medio de metanol-ácido clorhídrico a temperatura ambiente, método ya descrito,¹²⁷ condujo a la formación de la atorvastatina en forma de lactona **104** (esquema 5.10). El compuesto **104** ha sido transformado en la atorvastatina cálcica en numerosas ocasiones.¹³⁴

¹³⁴ Lee, H. W.; Kim, Y. M.; Yoo, C. L.; Kang, S. K.; Ahn, S. K. *Biomol. Ther.* **2008**, *16*, 28.



Esquema 5.10

En resumen, hemos desarrollado una síntesis corta y convergente de la lactona de la atorvastatina empleando precursores de fácil preparación y con un máximo de tres pasos a partir de materiales de partida disponibles comercialmente. El acceso a este pirrol, de complejidad evidente y muy relevante en cuanto a su aplicación práctica, constituye una prueba más de la versatilidad del método.

5.2. PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE PIRROL CON ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSA POTENCIAL

5.2.1 Introducción

La tuberculosis, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las principales causas de muerte en el mundo, con unos datos estadísticos alarmantes. Algunos factores que contribuyen a su difusión son las enfermedades que transcurren con inmunodeficiencia, la globalización y los movimientos migratorios. En los últimos años están apareciendo cepas resistentes a los fármacos tradicionales tales como la isoniazida o la rifampicina, como consecuencia de los largos períodos de tratamiento necesarios, que ocasionan su incumplimiento por los pacientes. Muchos de éstos no experimentan síntomas pero pueden transmitir la enfermedad porque las bacterias adoptan un estado de latencia, en el cual son especialmente resistentes a los tratamientos convencionales.

Por estos motivos, resulta urgente la búsqueda de nuevos compuestos antituberculosos que sean activos frente a cepas resistentes a los agentes convencionales y, preferiblemente, que actúen mediante un mecanismo de acción novedoso para disminuir la probabilidad de resistencias. Incluso una simple reducción de la duración del tratamiento podría considerarse un avance significativo.

A pesar de la dificultad inherente para desarrollar nuevos agentes, existen algunos compuestos con actividad antituberculosa y de estructuras novedosas que se encuentran en distintas etapas de ensayo clínico.¹³⁵

¹³⁵ Revisiones: (a) Duncan, K.; Barry, C. E. *Curr. Opin. Microbiol.* **2004**, 7, 460. (b) Tomioka, H. *Curr. Pharm. Des.* **2006**, 12, 4047. (c) Protopopova, M.; Bogatcheva, E.; Nikonenko, B.; Hundert, S.; Einck, L.; Nacy, C. A. *Med. Chem.* **2007**, 3, 301. (d) Janin, Y.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2479. (e) Rivers, E. C.; Mancera, R. L. *Drug Discovery Today* **2008**,

En la figura 5.1 se muestran dos ejemplos que contienen un núcleo de pirrol como subestructura clave. En concreto, el compuesto BM212, desarrollado en la Universidad de Roma por el grupo de Porretta y Biava,¹³⁶ ha sido identificado como un cabeza de serie por ser activo tanto frente a cepas sensibles como resistentes. Se desconoce su mecanismo de acción detallado, aunque parece que la diana terapéutica es MmpL3, una proteína de transporte específica de la membrana micobacteriana.¹³⁷ El otro derivado de pirrol es sudoterb (LL3858), que ha sido desarrollado por Lupin Ltd. y se encuentra en fase de ensayo clínico, puesto que presentó una actividad del orden submicromolar y también resultó muy activo en ensayos realizados sobre ratones.¹³⁸

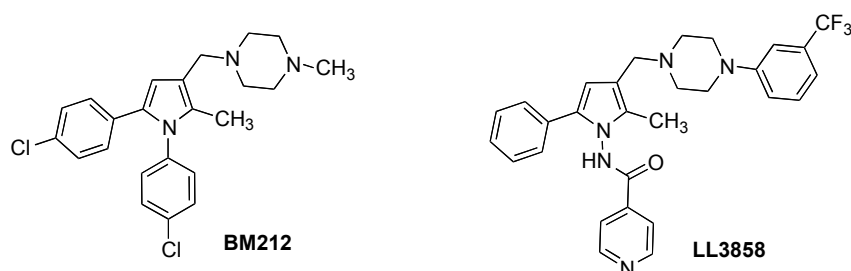


Figura 5.1

13, 1090. (f) Bijev, A.; Georgieva, M. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* **2010**, 45, 111. (g) Speck-Planche, A.; Scotti, M. T.; de Paulo-Emerenciano, V. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, 16, 2656. (h) Ginsberg, A. N. *Drugs* **2010**, 70, 2201.

¹³⁶ Revisión del trabajo de este grupo en el desarrollo de agentes antimicobacterianos derivados del núcleo de pirrol: Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Battilocchio, C.; Alfonso, S.; de Logu, A.; Manetti, F.; Botta, M. *ChemMedChem* **2011**, 6, 593.

¹³⁷ La Rosa, V.; Poce, G.; Ortiz Canseco, J.; Buroni, S.; Pasca, M. R.; Biava, M.; Raju, R. M.; Porretta, G. C.; Alfonso, S.; Battilocchio, C.; Javid, B.; Sorrentino, F.; Ioerger, T. R.; Sacchettini, J. C.; Manetti, F.; Botta, M.; De Logu, A.; Rubin, E. J.; De Rossi, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 324.

¹³⁸ (a) Global Alliance for TB Drug Development, *Tuberculosis* **2008**, 88, 126. (b) Kant, L. *Indian J. Tuberculosis* **2009**, 56, 1. (c) http://blog.biopeer.com/biopeer/2005/07/phase_i_clinica.html.

Ambos pirroles presentan un anillo aromático en la posición 5 así como otro en el nitrógeno del pirrol, aunque en el caso de LL3858 se trata de la isoniazida, un fármaco de primera línea para la prevención y tratamiento de la tuberculosis. En la figura 5.2 se representa el farmacóforo calculado para este tipo de derivados de pirrol.¹³⁹

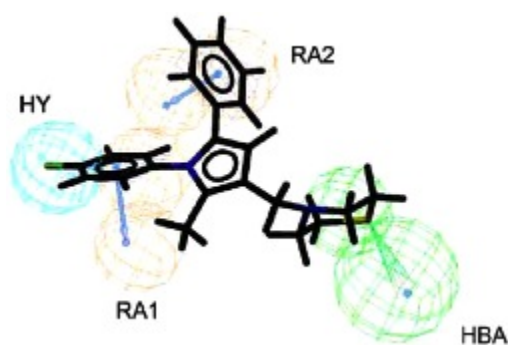


Figura 5.2

Dado que algunos de los compuestos sintetizados por nosotros tienen cierta similitud estructural con los representados en la figura 5.1, consideramos interesante ensayar algunos de los más representativos frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Estas pruebas fueron llevados a cabo en el centro “Drug Discovery Unit for Diseases of the Developing World (DDW)” de GlaxoSmithKline, donde diecisiete de nuestro pirroles fueron ensayados frente a células enteras de la cepa H37Rv. Aunque la mayor parte de ellos resultaron inactivos (tabla 5.1 y figura 5.3), tres de los compuestos mostraron una actividad por debajo de 32 μ M, siendo el más activo el compuesto **105** con una concentración mínima inhibitoria de 15 μ M (figura 5.4). El pirrol **105** fue diseñado como análogo de BM-212, y

¹³⁹ Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Supino, S.; Deidda, D.; Pompei, R.; Mollicotti, P.; Manetti, F.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4946.

contiene anillos aromáticos en las posiciones 1 y 5 que, además, están sustituidos en *para* por un átomo de cloro. Para su síntesis, empleamos el método mecanoquímico a partir de 4-cloroanilina, acetilacetato de etilo y *p*-cloroacetofenona. Debido a la baja nucleofilia de la amina aromática, la etapa inicial de preparación de la β -enaminona fue más lenta de lo habitual y requirió 12 h de tiempo de reacción. El protocolo mecanoquímico procedió con normalidad, obteniéndose el compuesto **105** con un rendimiento del 79%. Cabe destacar que en este caso se observó una pequeña cantidad del derivado de pirrol regioisómero de **105** con los grupos *p*-clorofenilo en posiciones 1 y 4, aunque no fue posible su caracterización.

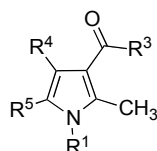
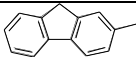



Tabla 5.1. Actividad antimicobacteriana de pirroles seleccionados

Pirrol	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	MIC H37Rv (μM)
34	Bu	OEt	H		> 125
70	Bu	NH ₂	H		> 125
38	Hex	NH ₂	H	Ph	> 125
26	Bu	NH ₂	CH ₃	Ph	> 125
74	<i>n</i> Hex	NH ₂	H	C(Me) ₃	> 125
66	N(Me) ₂	OEt	H	Ph	> 125
71	Hex	NH ₂	Ph	Ph	> 125

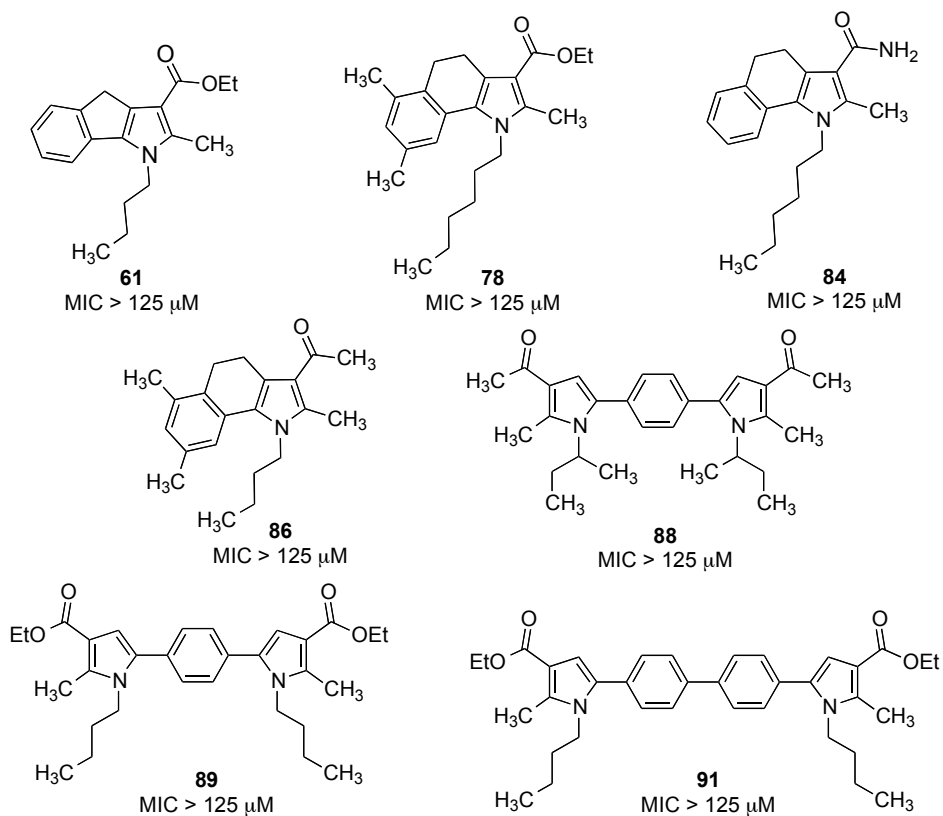


Figura 5.3

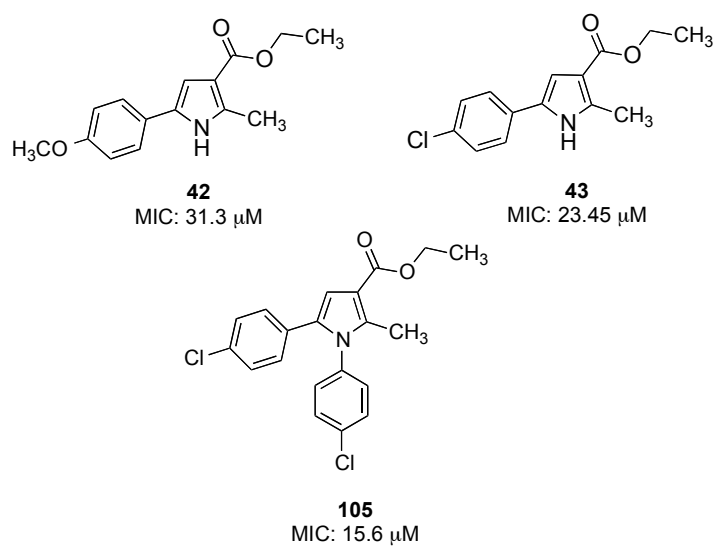


Figura 5.4

Los resultados biológicos obtenidos indican que los N-alquil derivados son inactivos y que el nitrógeno del pirrol, en caso de estar sustituido, debe serlo con anillos aromáticos. Partiendo de estas conclusiones, decidimos preparar nuevos derivados de pirrol que reuniesen estas características incorporando además la isoniazida como un fragmento estructural de la molécula dado su indiscutible protagonismo en otros compuestos antituberculosos, y persiguiendo la obtención de fármacos multidiana. Para ello, nos planteamos dos posibles puntos de anclaje de la molécula de isoniazida, el nitrógeno del pirrol y el grupo éster posicionado en el carbono 3 del heterociclo, ambos recogidos en la figura 5.5 y que comentaremos en los siguientes apartados.

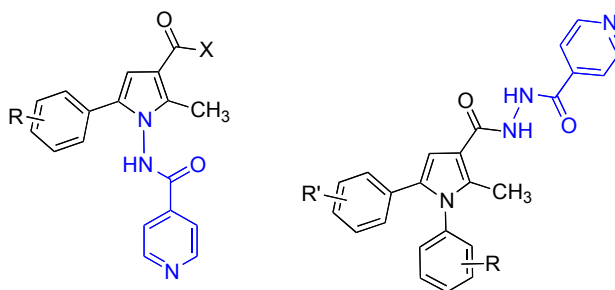
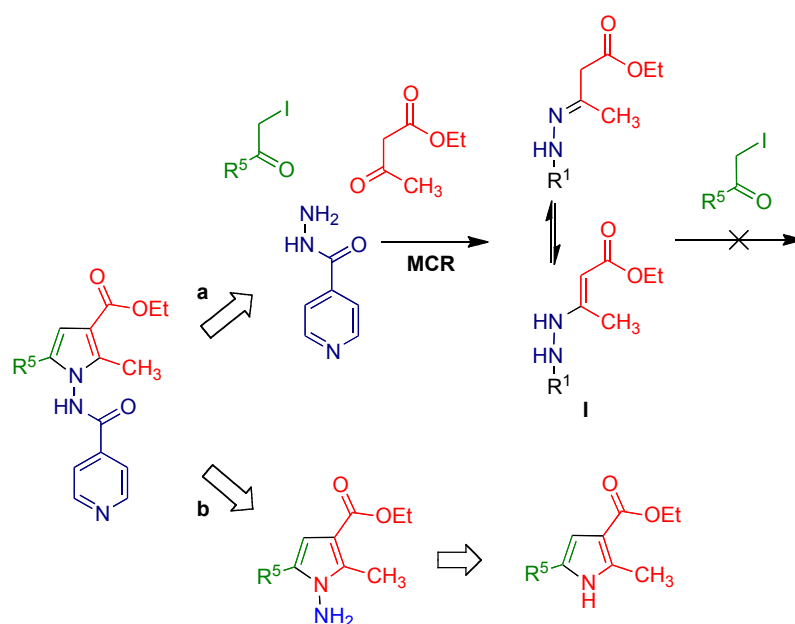


Figura 5.5

5.2.2 Intentos de preparación de híbridos pirrol-isoniazida unidos por el nitrógeno pirrólico

En primer lugar, quisimos llevar a cabo una estrategia multicomponente que nos condujese en un único paso al producto deseado siguiendo la ruta a del esquema retrosintético 5.11, donde la etapa inicial sería la formación de una enhidrazina entre el acetilacetato de etilo y la correspondiente hidracida. Alternativamente (ruta b), puede plantearse la preparación del compuesto deseado a partir de un derivado de 1-aminopirrol.

Iniciamos el desarrollo del esquema 5.11a utilizando tosilhidrazina como modelo. Su reacción con acetilacetato de etilo en presencia de CAN dio lugar al intermedio **I**, pero comprobamos que este compuesto existía preferentemente en forma del tautómero de tipo hidrazona. La existencia de pequeñas cantidades de la enhidrazina en equilibrio con la hidrazona podrían, en principio, permitir la formación del pirrol deseado, pero esta reacción no tuvo lugar ni en condiciones de disolución, ni tampoco empleando el molino de bolas.

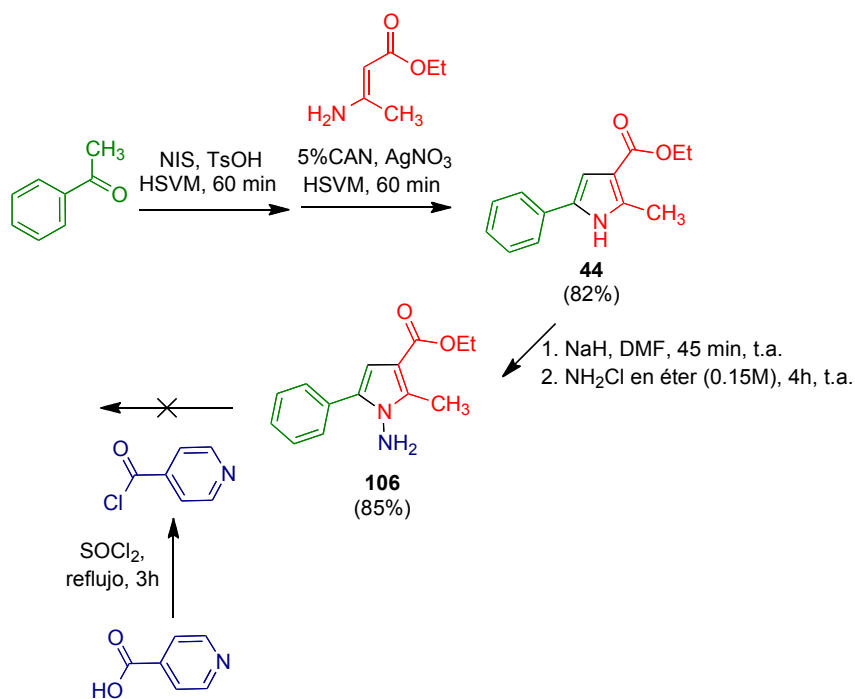


Esquema 5.11

Debido al fallo de la estrategia multicomponente, optamos por partir de un pirrol no sustituido en el nitrógeno, el cual se sometería a una reacción de aminación seguido de la formación de un enlace amida con un derivado del ácido isonicotínico. (Esquema 5.2.4b)

Para desarrollar la estrategia b, preparamos el pirrol **44** en condiciones mecanoquímicas a partir de la acetofenona y del aminocrotonato de etilo

comercial. La aminación del nitrógeno pirrólico se llevo a cabo empleando hidruro sódico para la etapa de desprotonación, seguido de la adición de una solución de cloramina (0.15 M), preparada a partir de cloruro amónico, amoniaco e hipoclorito sódico en éter etílico.¹⁴⁰ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, conduciendo al pirrol deseado **106** con un rendimiento del 85% (Esquema 5.12). Este método resultó preferible al empleo de condiciones de transferencia de fase,¹⁴¹ que fallaron en nuestro caso.



Esquema 5.12

¹⁴⁰ Hynes, Jr., J.; Doubleday, W. W.; Dyckman, A. J.; Godfrey, Jr., J. D.; Grosso, J. A.; Kiau, S.; Leftheris, K. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 1368.

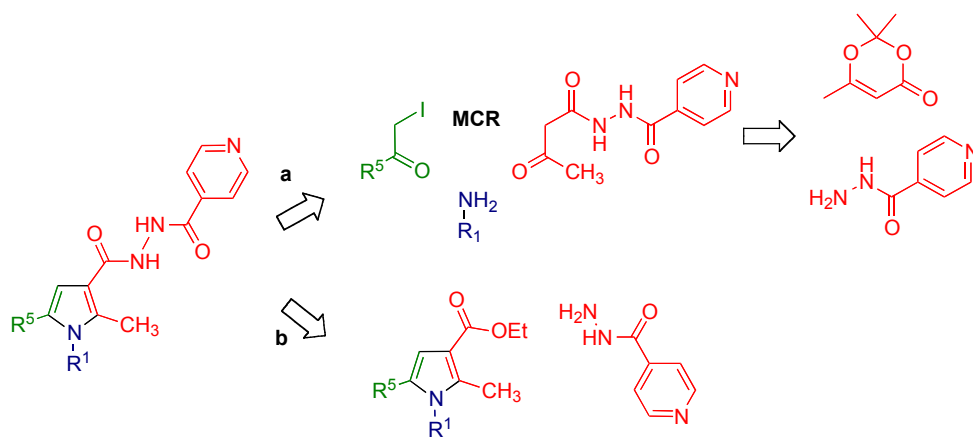
¹⁴¹ Bhattacharya, A.; Patel, N. C.; Plata, R. E.; Peddicord, M.; Ye, Q.; Parlanti, L.; Palaniswamy, V. A.; Grosso, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5341.

A pesar del éxito en la reacción de aminación, hasta la fecha no hemos conseguido las condiciones apropiadas para el siguiente paso, a pesar de haber hecho reaccionar el pirrol **106** con el cloruro de isonicotinilo en distintas condiciones.

5.2.3 Preparación de híbridos pirrol-isoniazida mediante la formación de un enlace amida en la posición 3

La incorporación del fragmento de isoniazida en la posición 3 del pirrol nos pareció accesible mediante dos estrategias. La primera se basaba en un proceso multicomponente, donde la isoniazida ya estuviese incorporada en el componente de tipo dicarbonílico. Para su preparación, ensayamos la reacción entre la isoniazida y 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona, en presencia de acetato sódico, calentando en THF siguiendo el procedimiento descrito por nuestro grupo para la obtención de β -cetoamidas,¹⁴² sin obtener el resultado deseado. También probamos otros disolventes, dada la limitada solubilidad que presenta la isoniazida, e incluso empleamos un reactor de microondas focalizadas, siendo todos los resultados insatisfactorios. (Esquema 5.13a). Estos intentos infructuosos nos llevaron a plantearnos un cambio de estrategia, optando por preparar el pirrol con el grupo éster mediante nuestro método mecanoquímico y a continuación estudiar la forma de introducir el fragmento de isoniazida, en la posición 3 del pirrol. (Esquema 5.13b).

¹⁴² Sridharan, V.; Ruiz, M.; Menéndez, J.C. *Synthesis* **2010**, 1053.



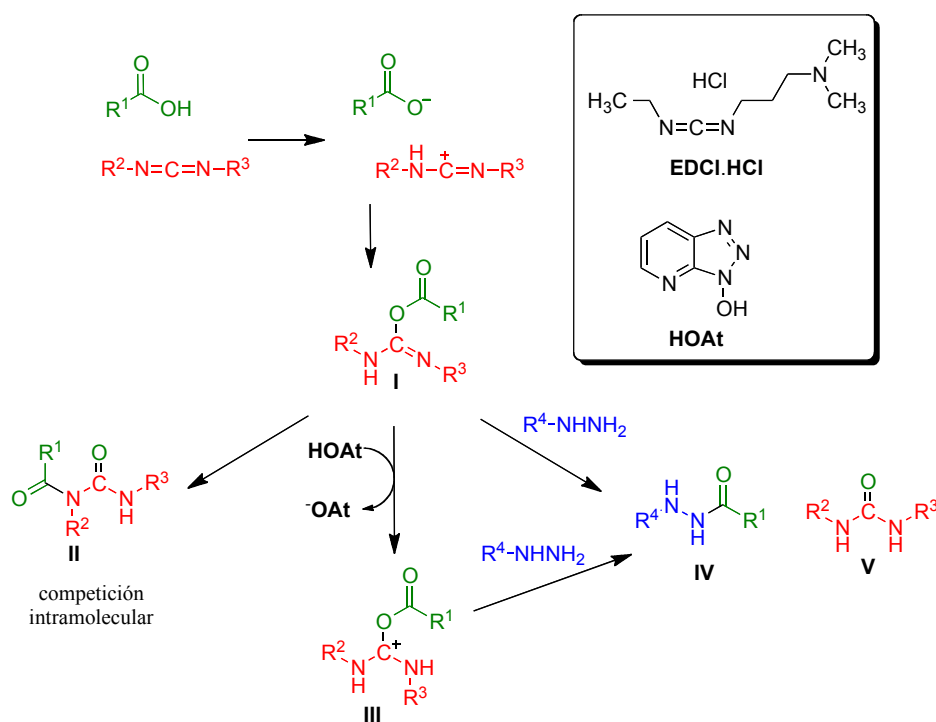
Esquema 5.13

Una de las estrategias que probamos fue la hidrólisis del grupo éster seguido del tratamiento con cloruro de tionilo para formar el correspondiente cloruro de acilo, el cual debería a continuación reaccionar con la isoniazida. Sin embargo los intentos que llevamos a cabo en esta última etapa nos condujeron principalmente a productos de descomposición tal vez asociados a la sensibilidad del núcleo de pirrol al medio ácido generado durante la formación del haluro.

Por ello, nos planteamos aplicar reactivos de acoplamiento propios de la síntesis de péptidos para la activación del grupo carboxílico. En un primer intento empleamos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), observando principalmente la formación del derivado de *N*-acilisourea **II**, producto formado por ataque nucleofílico intramolecular en el intermedio **I**, que conlleva la migración del grupo acilo, en vez de tener lugar el ataque de la isoniazida. Atribuimos este resultado a la baja reactividad de ésta, debida a su reducida solubilidad en el medio. Decidimos, por tanto, incorporar un aditivo prótico de tipo 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt),¹⁴³

¹⁴³ Carpino, L.A. *J. Am. Soc. Chem.* **1993**, 115, 4397.

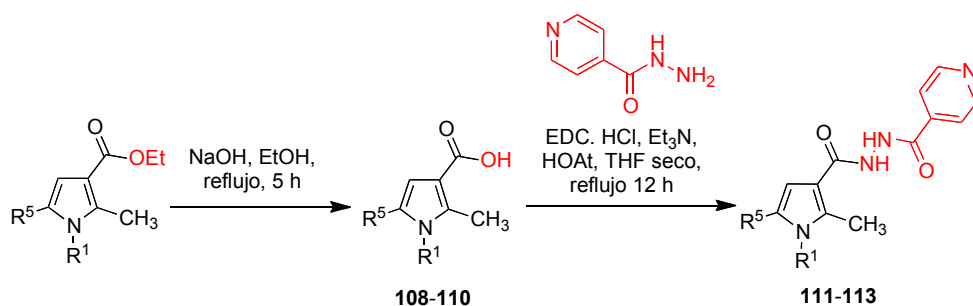
ampliamente usado en este tipo de acoplamiento puesto que, además, evita las racemizaciones no deseadas propias de la síntesis de péptidos. En este caso, este aditivo lleva a la parcial protonación del intermedio **I**, que reduce la nucleofilia del grupo imino, favoreciendo por tanto el ataque de la isoniazida y dando lugar al producto deseado **IV**, junto con el correspondiente derivado de urea **V** (esquema 5.14).



Esquema 5.14

Gracias al empleo del HOAt como aditivo, conseguimos satisfactoriamente la introducción del fragmento de isoniazida, tras calentar el medio de reacción durante una noche a reflujo en THF. Así preparamos los tres compuestos recogidos en el esquema 5.15, que presentan diferentes tipos de sustitución en el nitrógeno del pirrol con el objeto contribuir al

establecimiento de relaciones estructura-actividad que nos confirmase los resultados obtenidos en los primeros ensayos biológicos. Los materiales de partida fueron los pirroles **2** y **105**, cuya preparación ya ha sido descrita, con butilo y *p*-clorofenilo en **1**, respectivamente. Además, procedimos a la síntesis multicomponente, en el molino de bolas, de otro derivado de pirrol, con un grupo *p*-metoxifenilo en el nitrógeno (compuesto **107**), cuyo rendimiento fue del 62%. La hidrólisis alcalina del grupo éster proporcionó los correspondientes ácidos carboxílicos (**108-110**) con rendimientos excelentes. A continuación procedimos al acoplamiento de la isoniazida empleando EDCI.HCl y HOAt como activantes de la reacción, con rendimientos entre 61 y 78 % (compuestos **111-113**, esquema 5.15 y tabla 5.2).

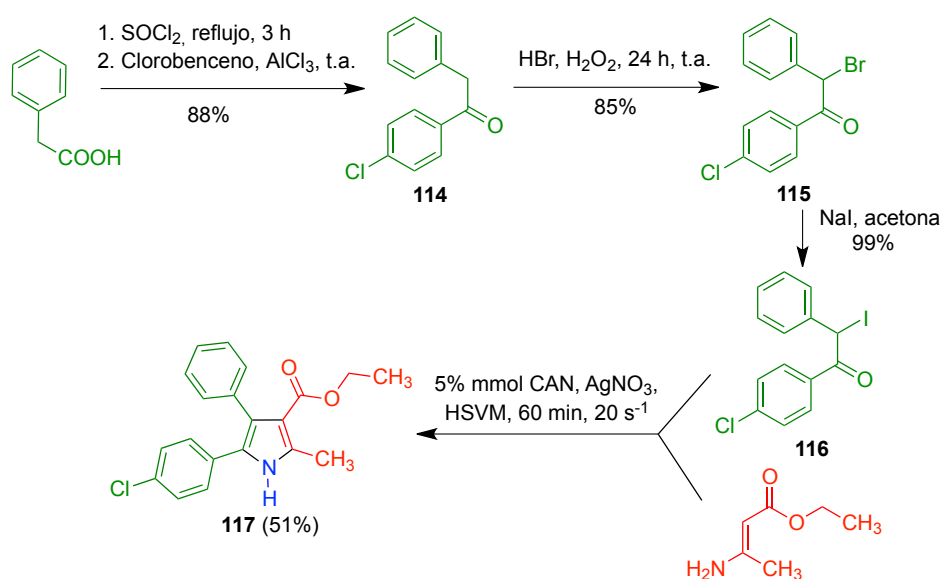


Esquema 5.15

Tabla 5.2. Síntesis de compuestos híbridos pirrol-isoniazida

Pirrol	R ¹	R ⁵	Rto, (%)	Pirrol	R ¹	R ⁵	Rto, (%)
108	Bu	<i>p</i> -ClPh	93	111	Bu	<i>p</i> -ClPh	73
109	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -ClPh	81	112	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -ClPh	78
110	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	<i>p</i> -ClPh	83	113	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	<i>p</i> -ClPh	61

Otro derivado de pirrol interesante por su potencial actividad antituberculosa es el compuesto **117**, que presenta dos anillos aromáticos en las posiciones 4 y 5. Para su preparación seguimos el proceso multicomponente en el molino de bolas a partir de la β -enaminona comercial y de la diarilcetona **114** cuya iodación conseguimos a través de una bromación directa para dar **115** y posteriormente por un intercambio del halogeno obtuvimos el derivados iodado **116**, como ya comentamos en el capítulo anterior. Como se muestra en el esquema 5.16, obtuvimos este derivado de pirrol con un rendimiento del 51% al someterlo al movimiento vibratorio del molino de bolas en presencia de CAN y nitrato de plata.



Esquema 5.16

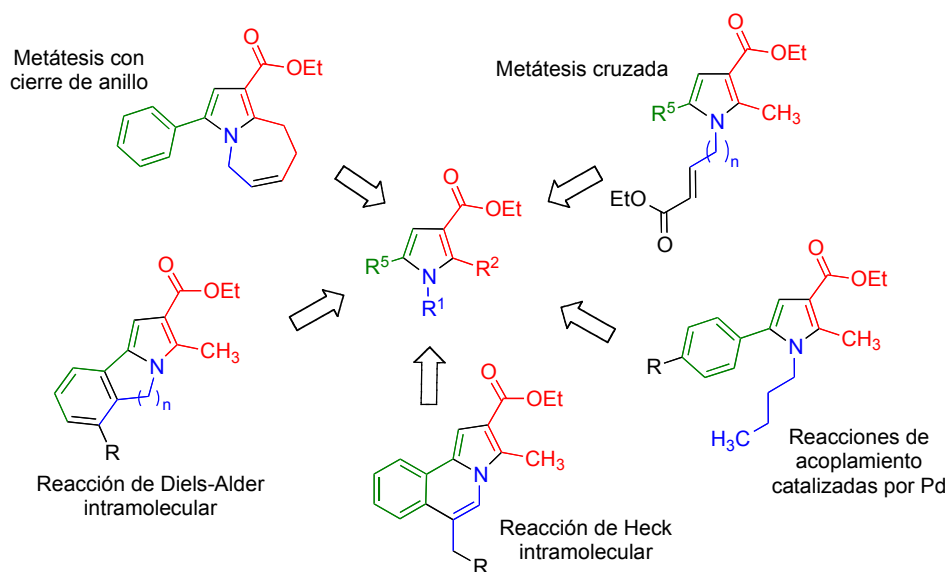
Los compuestos **111-113** y **117** están siendo estudiados como antibacterianos frente a *Mycobacterium tuberculosis*, bajo el mismo ensayo que los pirroles anteriores.

**6. EMPLEO DE LA REACCIÓN DE HANTZSCH GENERALIZADA EN SÍNTESIS
ORIENTADA A LA DIVERSIDAD**

6.1. INTRODUCCIÓN

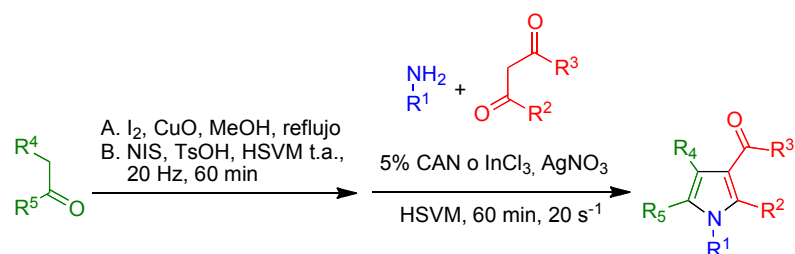
Teniendo en cuenta los principios de la síntesis orientada a la diversidad, comentados en el primer capítulo, y en concreto la estrategia construcción/acoplamiento/emparejamiento (*"build/couple/pair"*), nos propusimos desarrollar nuestra metodología mecanoquímica de tal forma que pudiésemos llevar a cabo reacciones generadoras de diversidad y complejidad molecular a partir de los pirroles obtenidos inicialmente. Esta aproximación requería escoger los componentes de nuestra reacción (etapa de construcción) de modo tal que tras su combinación nos diese acceso a pirroles polifuncionalizados de gran variedad (etapa de acoplamiento). Para la última etapa, de emparejamiento, en la que se construye el esqueleto molecular de los productos finales, quisimos aplicar tanto reacciones de tipo intramolecular como intermolecular. En el esquema 6.1 quedan recogidos los objetivos que nos establecimos para

aumentar la diversidad y complejidad de las estructuras iniciales de pirrol aplicando reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, de metátesis y de Diels-Alder.



Esquema 6.1

En el esquema 6.2 y la figura 6.1 se muestra una relación de los pirroles de partida preparados para este fin, así como los rendimientos con los que fueron obtenidos. Las cetonas de partida para la obtención de los pirroles **119-123** no pudieron ser iodadas en el molino de bolas empleando *N*-iodosuccinimida, por lo que se prepararon previamente con yodo y óxido de cobre (II). También observamos que los rendimientos de los ejemplos que contenían un anillo de furano en posición 5 (**121-123**) eran mejores cuando se empleaba tricloruro de indio como catalizador.



Esquema 6.2

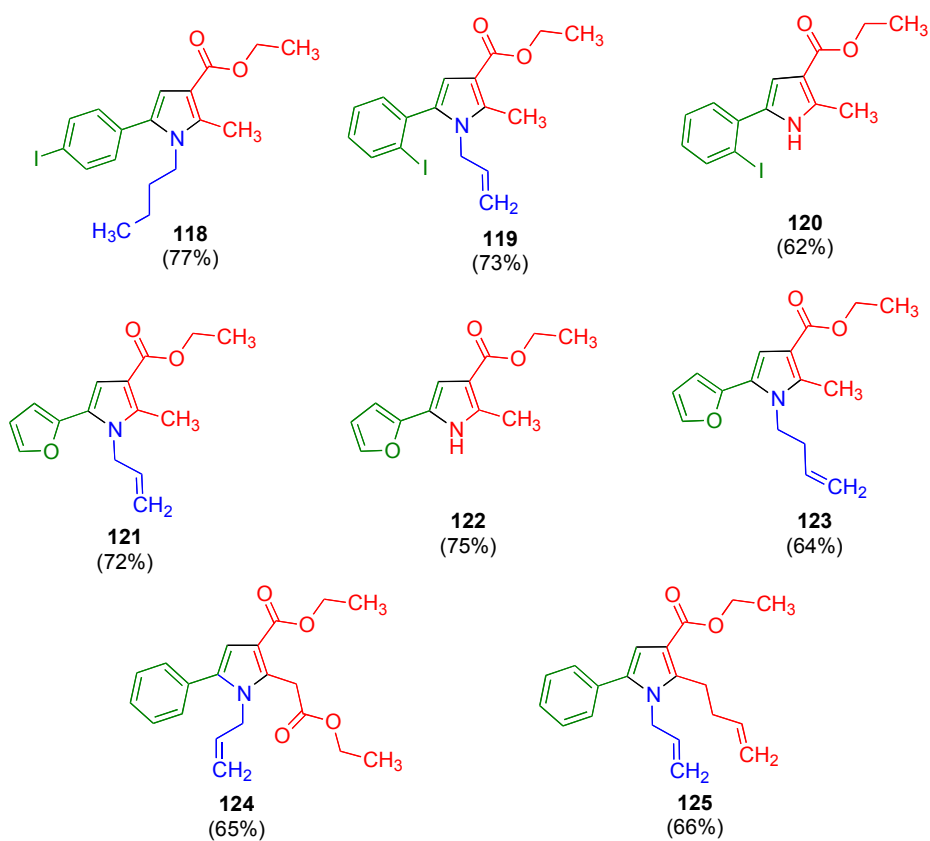
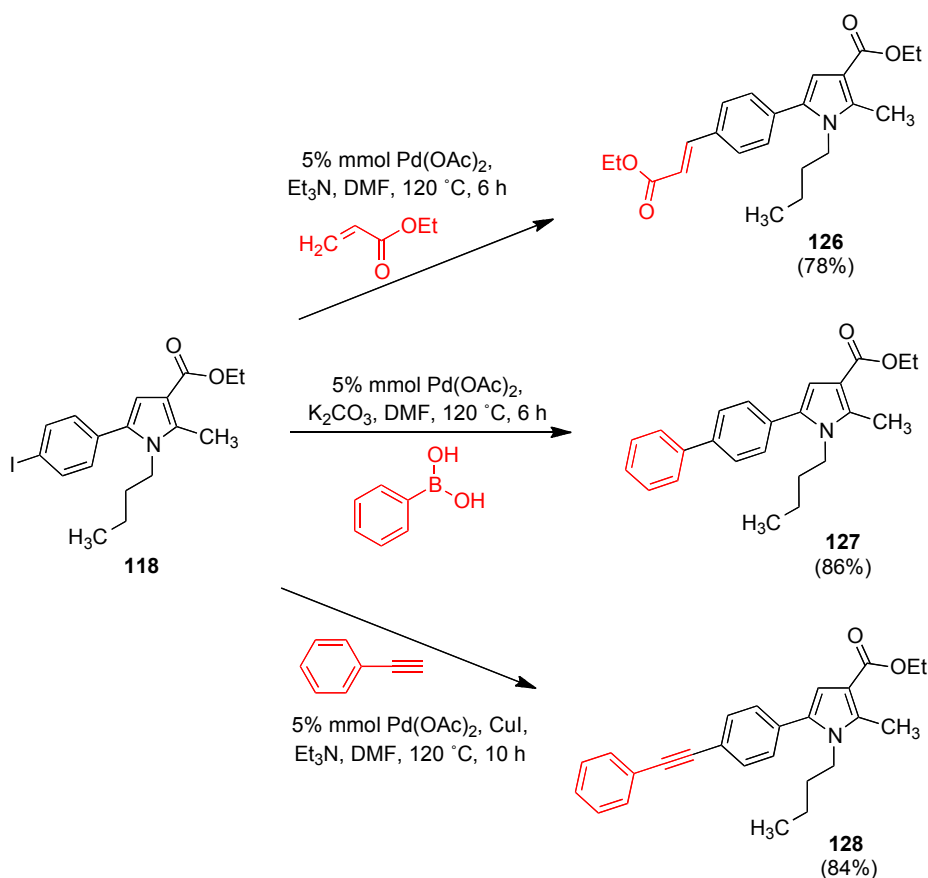


Figura 6.1

6.2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO INTERMOLECULAR

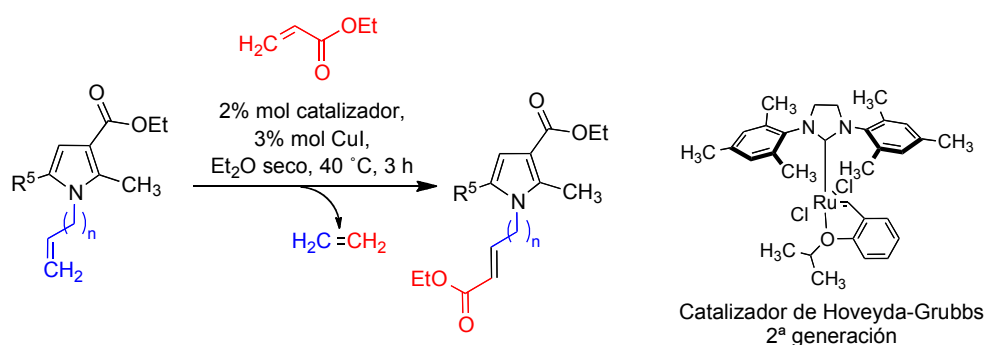
En primer lugar, llevamos a cabo algunos ejemplos de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, para las cuales el sustrato más adecuado era el pirrol **118**, que cuenta con un *p*-iodofenilo en posición 5. El primero de los ejemplos fue una reacción de Heck, donde el acetato de paladio cataliza el acoplamiento del acrilato de etilo con el grupo iodofenilo al calentar a 120 °C durante 6 horas, obteniéndose el producto **126** con un rendimiento del 78%. También fue posible aplicar la reacción de Suzuki a este mismo sustrato, utilizando en este caso el ácido fenilborónico y obteniendo el compuesto **127** con un rendimiento del 86%. El tercer ejemplo que desarrollamos fue una reacción de Sonogashira con



Esquema 6.3



fenilacetileno en presencia de ioduro de cobre, que proporcionó el compuesto **128** con un rendimiento satisfactorio del 84% (esquema 6.3).

Por otro lado, la presencia de sustituyentes de tipo alilo y homoalilo en el nitrógeno del pirrol nos permitió llevar a cabo reacciones de metátesis cruzada. Así, hicimos reaccionar los sustratos **119**, **121** y **123** con acrilato de etilo en presencia del catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación en combinación con ioduro de cobre.¹⁴⁴ Tras calentar a 40 °C durante tres horas, obtuvimos los productos deseados **129-131** con rendimientos excelentes (esquema 6.4 y tabla 6.1). El pirrol **124** también fue sometido a estas mismas condiciones, y posteriormente a otras más extremas, aumentando el tiempo de reacción, la temperatura y el disolvente, pero en todos los casos recuperamos el material de partida, tal vez debido al impedimento estérico del sustituyente etoxicarbonilmetileno de la posición 2.



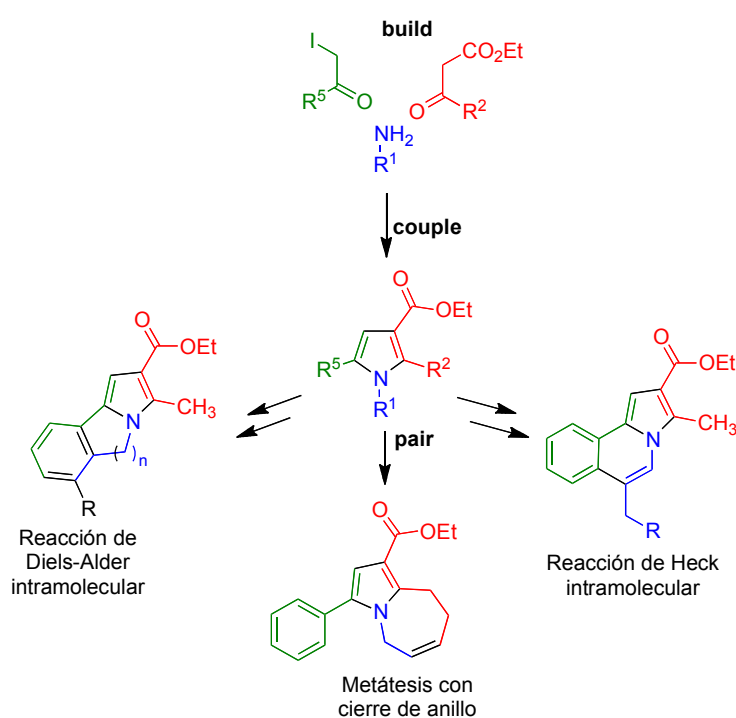
¹⁴⁴ Uso de yoduro de cobre como aditivo para acelerar reacciones de metátesis cruzada: Voigtritter, K.; Ghorai, S. Lipshutz, B.H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4697.

Tabla 6.1. Resultados de la reacción de metátesis cruzada

Pirrol de partida	Producto final	n	R ⁵	Rto, %
119	129	1	<i>o</i> -IC ₆ H ₄	90
121	130	1		89
123	131	2		85

6.3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO INTRAMOLECULAR

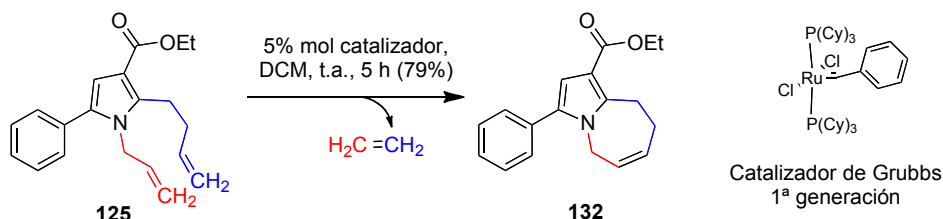
Con objeto de incrementar la complejidad estructural de los pirroles, siguiendo la estrategia *build/couple/pair* descrita anteriormente, escogimos las reacciones que se muestran en el esquema 6.4 para dar lugar a nuevos esqueletos.



Esquema 6.4

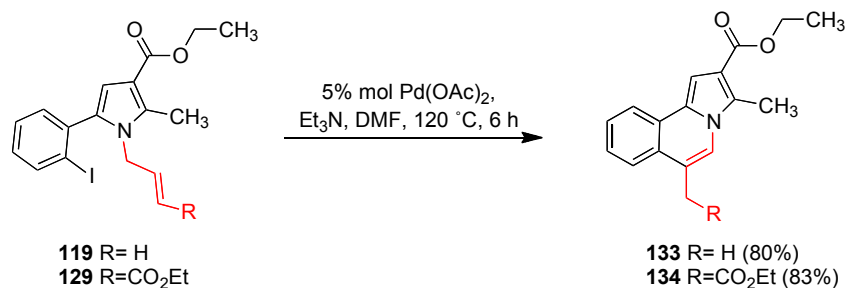
El primero de nuestros objetivos fue la formación de un nuevo ciclo basándonos en la reacción de metátesis con cierre de anillo. Para ello, partimos del pirrol **125**, cuyos sustituyentes olefínicos en las posiciones vecinas uno y dos hacen reaccionar por tratamiento con el catalizador de Grubbs de primera generación, conduciendo a la formación de un nuevo anillo de siete eslabones (compuesto **132**) y a la liberación de etileno, como se muestra en el esquema 6.5. Las condiciones fueron muy suaves, puesto

que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con un rendimiento del 79%.



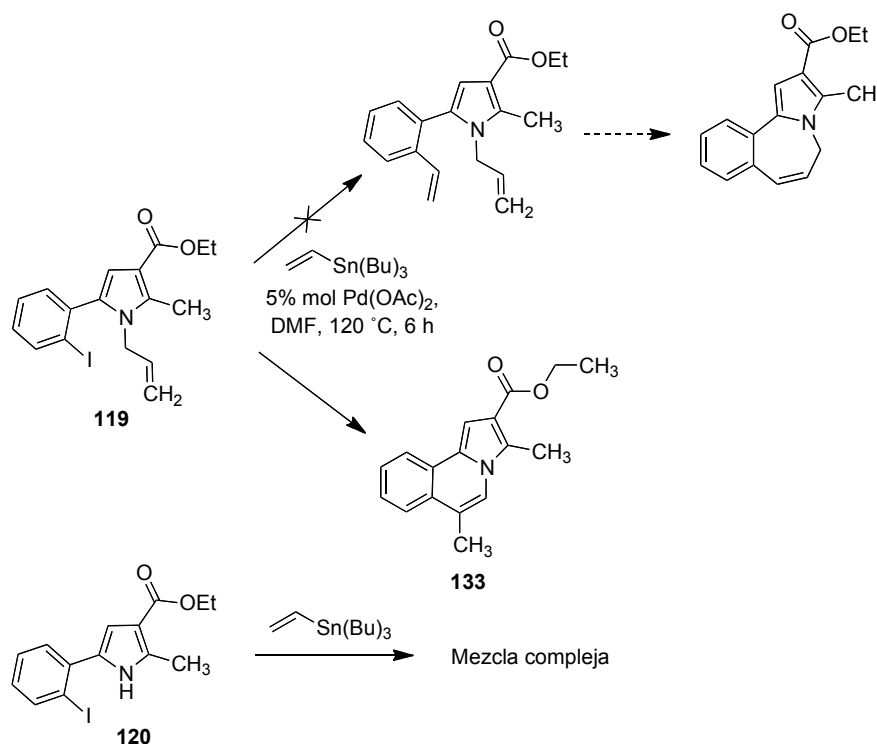
Esquema 6.5

Nuestro siguiente objetivo fue el desarrollo de una reacción de acoplamiento intramolecular catalizada por paladio que condujese a la formación de un nuevo ciclo. Para ello preparamos el pirrol **119**, cuya sustitución permite la ciclación mediante una reacción de Heck intramolecular entre el iodo y el grupo alilo, proporcionando el producto **133** con buen rendimiento. El sustrato **129**, proveniente de la reacción de metátesis cruzada mencionada anteriormente, también fue sometido a las mismas condiciones de reacción para dar lugar a la formación de la estructura tricíclica **134**. Las condiciones de reacción empleadas para ambos casos fueron el calentamiento a 120 °C en DMF durante 6 h, en presencia de acetato de paladio y trietilamina (esquema 6.6).



Esquema 6.6

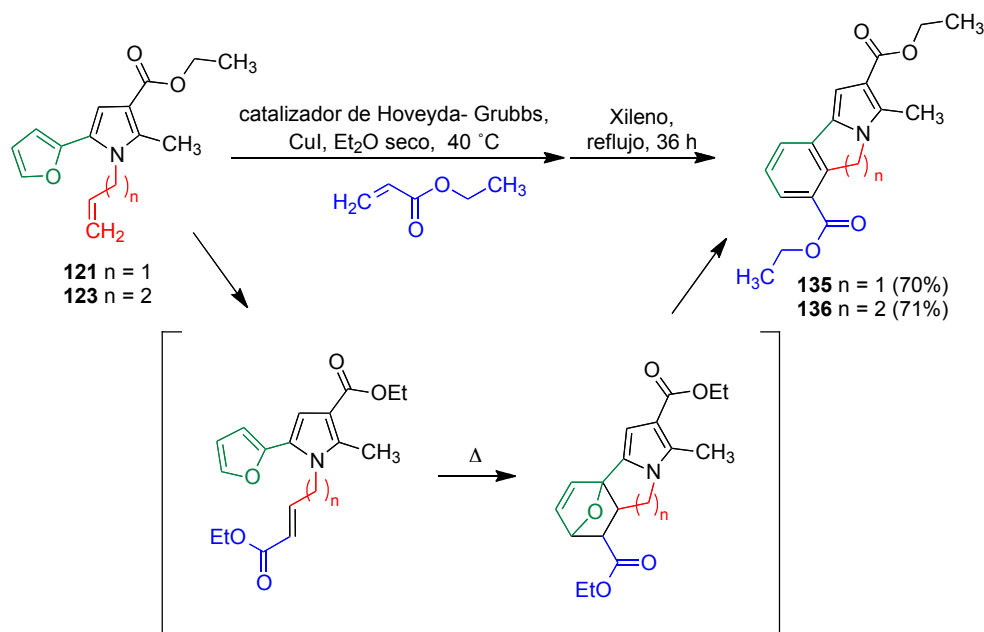
En un intento de llevar a cabo un acoplamiento de Stille entre el iodopirrol **119** y tributil(vinil)estannano obtuvimos el producto **133** en lugar del derivado de vililación deseado, lo que nos llevó a concluir que tiene lugar una reacción de Heck intramolecular a mayor velocidad que la de Stille. Para evitar la competencia con el sustituyente N-alilo en la etapa de transmetalación una vez que se ha formado el complejo de paladio inicial, sustituimos el compuesto **119** por el pirrol **120**. Sin embargo, el único ensayo que llevamos a cabo nos condujo a mezclas complejas (esquema 6.7).



Esquema 6.7

Por último, quisimos desarrollar una reacción de Diels-Alder intramolecular, donde el dieno fuese un anillo de furano. Para ello, partimos de los derivados **121** y **123**, con grupos alilo y homoalilo en la

posición 1 respectivamente. Con el fin de contar con un grupo aceptor de electrones en el dienófilo llevamos a cabo en primer lugar una reacción de metátesis cruzada con acrilato de etilo bajo las condiciones desarrolladas anteriormente. A continuación, en un proceso *one-pot*, el medio de reacción se calentó a reflujo en xileno para que tuviera lugar la reacción de cicloadición, resultando los compuestos **135** y **136** sin aislamiento del aducto inicial, cuyo puente de oxígeno se pierde en forma de una molécula de agua (esquema 6.8).



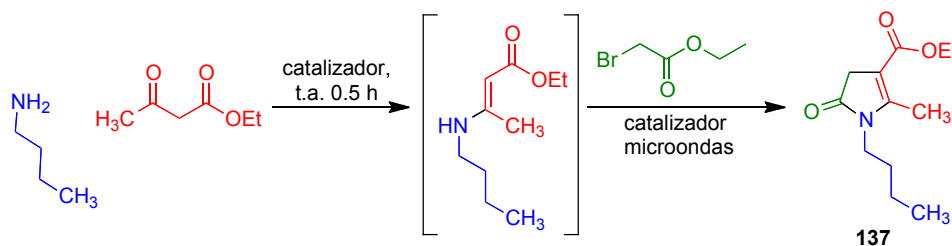
7. SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE 2-PIRROLIN-5-ONAS

7.1 INTRODUCCIÓN

Para continuar investigando la extensión de la reacción de Hantzsch de pirroles, decidimos emplear α -haloésteres como uno de los componentes, lo que no tenía precedentes en la bibliografía. La menor capacidad de coordinación con ácidos de Lewis del grupo éster en comparación con la cetona hace posible el uso de α -bromoésteres sin que se pierda la regioselectividad del proceso.

Nuestro estudio comenzó con la reacción entre la β -enaminona proveniente de la butilamina y acetilacetato de etilo, catalizada por CAN, con 2-bromoacetato de etilo en etanol a temperatura ambiente, pero en estas condiciones observamos únicamente la recuperación de los materiales de partida. Esto se explica por la menor reactividad del 2-bromoacetato de etilo con respecto a las α -iodocetonas, por lo que decidimos someter la mezcla de reacción a mayores temperaturas. Decidimos llevar a cabo siguientes intentos empleando un reactor de

microondas focalizadas, técnica que suele conducir a tiempos de reacción reducidos en comparación con el calentamiento convencional y tiene, además, la ventaja de un menor consumo de energía.¹⁴⁵ Utilizando etanol como disolvente, a una presión máxima de 250 psi y temperaturas de 80 o 120 °C, recuperamos los materiales de partida. Sin embargo, cuando realizamos esta misma reacción en ausencia de disolvente obtuvimos la pirrolin-2-ona **137** con un 53% de rendimiento (esquema 7.1). A continuación ensayamos otros ácidos de Lewis como catalizadores de la



Esquema 7.1

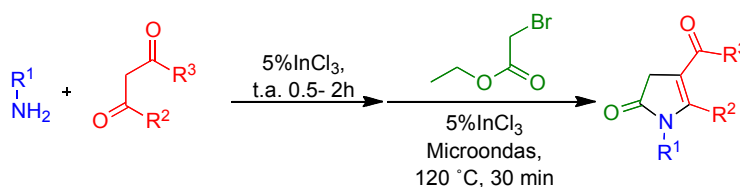
Tabla 7.1. Optimización de la síntesis de la 2-pirrolin-5-ona **137**

Catalizador (%)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Rto. (%)
CAN (5)	t.a.	20	EtOH	0
CAN (5)	80	0.5	EtOH	0
CAN (5)	120	0.5	EtOH	0
CAN (5)	120	0.5	--	53
CAN (10)	120	0.5	--	52
Y(OTf) ₃ (5)	120	0.5	--	50
InCl ₃ (5)	120	0.5	--	60
InCl ₃ (10)	120	0.5	--	58

¹⁴⁵ P. Prasanna, K. Balamurugan, S. Perumal, J. C. Menéndez, *Green Chem.* **2011**, 13, 2123.

reacción en diferentes concentraciones, consiguiendo los mejores resultados (60% de rendimiento) cuando usamos un 5% de tricloruro de indio (tabla 7.1).

Con las condiciones de reacción optimizadas, llevamos a cabo la síntesis de otros ejemplos que se indican en el esquema 7.2 y la tabla 7.2. Se puede observar que este proceso multicomponente secuencial permite el fácil acceso a derivados de 2-pirrolin-5-onas sustituidas en las posiciones 1 y 2 con diferentes grupos alquilo primarios y bencilo, así como grupos éster y cetona en la posición 3 con unos rendimientos moderados.



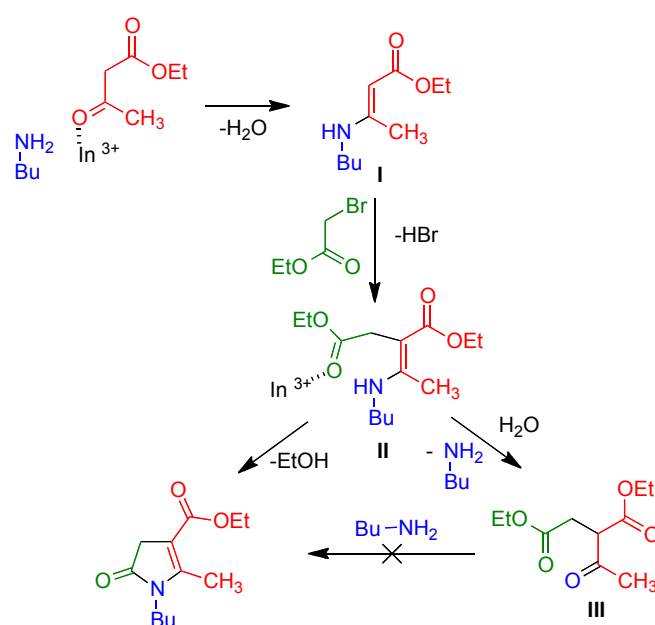
Esquema 7.2

Tabla 7.2. Síntesis de 2-pirrolin-5-onas

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rto. (%)
137	Bu	Me	OEt	60
138	Bu	Me	Me	42
139	Bu	Pr	OEt	52
140	Bn	Me	OEt	52
141	Bu	Et	OEt	59
142	Me	Me	OEt	76
143	Hex	Pr	OEt	72
144	Bu	<i>i</i> Pr	OEt	30

Cabe mencionar que, en los ensayos con distintos catalizadores, comprobamos que el tricloruro de indio favorece en mayor medida que

otros ácidos de Lewis la ciclación del intermedio **II** para dar el producto deseado. Con otros catalizadores, se observó la formación del compuesto **III**, proveniente de la hidrólisis de la enaminona del intermedio **II**, el cual, en presencia de butilamina bajo nuestras condiciones de reacción, no proporcionó el producto de ciclación (esquema 7.3).



Esquema 7.3

7.2 DESARROLLO DE LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER EN LACTAMAS PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE LA NEOCRIPTOLEPINA

Este método novedoso de preparación de sistemas de 2-pirrolin-5-ona proporciona una oportunidad de acceder a sistemas de pirrolo[2,3-*b*]quinolina, idealmente en una sola operación, utilizando una reacción de Friedländer como segunda etapa (esquema 7.4). Estos compuestos son de gran interés potencial a causa de su relación estructural con la neocriptolepina, un producto natural con potente actividad antimalárica aislado de la raíz del arbusto africano *Cryptolepis sanguinolenta* junto con su regioisómero criptolepina.¹⁴⁶ Estos compuestos tienen una potente actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo*, y no presentan resistencia cruzada con la cloroquina.¹⁴⁷ La criptolepina presenta la limitación de ser también citotóxica, probablemente a causa de su actividad intercalante e inhibidora de la topoisomerasa II,¹⁴⁸ mientras que la neocriptolepina presenta una menor citotoxicidad.¹⁴⁹ Los derivados de pirrolo[2,3-*b*]quinolina planeados, que pueden considerarse análogos del fragmento ABC de la neocriptolepina tienen, además la ventaja de presentar un sistema aromático menos extendido, lo que debe disminuir su capacidad de interacción con el ADN y, por tanto, su citotoxicidad. De hecho, se ha descrito recientemente una familia de análogos del fragmento BCD de

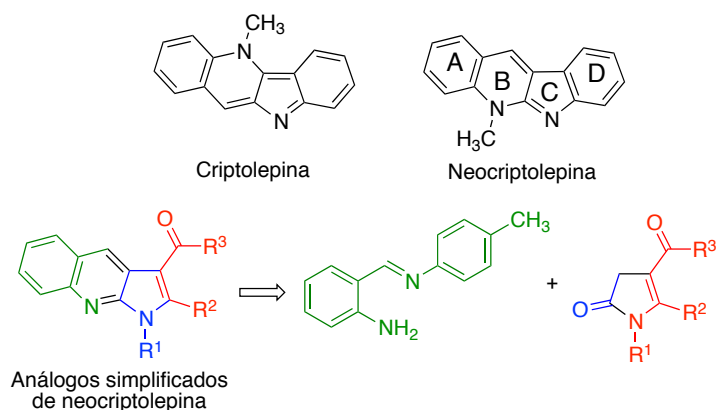
¹⁴⁶ Revisión sobre la criptolepina y sus análogos como agentes antimaláricos: Wright, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 899.

¹⁴⁷ Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Pieters, L.; Vlietinck, A.; Turger, C. A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 688.

¹⁴⁸ Lisgarten, J. N.; Col, M.; Portugal, J.; Wright, C. W.; Aymami, J. *Nature Structural Biology* **2001**, *9*, 57.

¹⁴⁹ Bailly, C.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; De Pauw-Gillet, M.-C.; Colson, P.; Houssier, C.; Cimanga, K.; Van Miert, S.; Vlietinck, A. J.; Pieters, L. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 191.

estos alcaloides que han presentado una buena actividad antimalárica y carecen de citotoxicidad.¹⁵⁰



Esquema 7.4

Debido a que en la bibliografía apenas existen datos acerca de reacciones de Friedländer a partir de lactamas,¹⁵¹ consideramos necesario poner a punto las condiciones adecuadas para la segunda etapa de la transformación proyectada. Para ello, utilizamos como estructura modelo el oxindol e investigamos su reacción de Friedländer-Borsche con la *p*-tolilimina del *o*-aminobenzaldehído **145**,¹⁵² catalizada por CAN. Las condiciones de reflujo en etanol en presencia de un 15% de CAN previamente desarrolladas por otros miembros de nuestro grupo¹⁵³ fallaron en este caso, pero pudimos llevar a cabo la reacción deseada por irradiación con microondas focalizadas en recipiente cerrado, con etanol

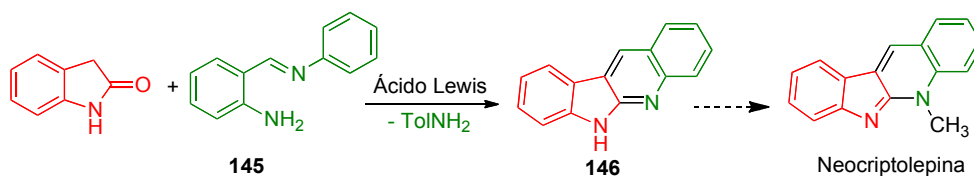
¹⁵⁰ Van Baelen, G.; Hostyn, S.; Dhooghe, L.; Tapolcsányi, P.; Mátyus, P.; Lemièrre, G.; Dommissse, R.; Kaiser, M.; Brun, R.; Cos, P.; Maes, L.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Nagy, I.; Maes, B.U.W.; Pieters, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7209.

¹⁵¹ Patteux, C.; Levacher, V.; Dupas, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3061.

¹⁵² Preparación de **145**: Leleu, S.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Dupas, G.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3919.

¹⁵³ (a) Tesis doctoral de Dr. Pascual Ribelles. Universidad Complutense, 2012. (b) Ribelles, P.; Sridharan, V.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5715.

como disolvente y en las condiciones indicadas en el esquema 6.5, obteniéndose el compuesto **146** con un 48% de rendimiento (esquema 6.5). Esta reacción es de interés porque constituye una síntesis formal de la neocriptolepina, ya que la metilación de **146** para dar el producto natural está descrita en la bibliografía.¹⁵⁴ Debido a la buena actividad descrita para el triflato de itrio como catalizador de la reacción de Friedländer,¹⁵⁵ hicimos un ensayo inicial con este ácido de Lewis a temperatura ambiente, recuperando únicamente material de partida recuperado. Al aplicar las condiciones de microondas que habíamos usado previamente para el caso del CAN, obtuvimos el compuesto **146** con un rendimiento del 49%. La reacción en ausencia de disolvente nos llevó a una mejora considerable del rendimiento, obteniendo el mejor resultado cuando empleamos un 15% de triflato de itrio (tabla 7.3).



Esquema 7.5

Para estudiar con más detalle las condiciones de la reacción de Friedländer-Borsche asistida por microondas, consideramos interesante preparar algunos otros análogos de neocriptolepina, que se muestran el esquema

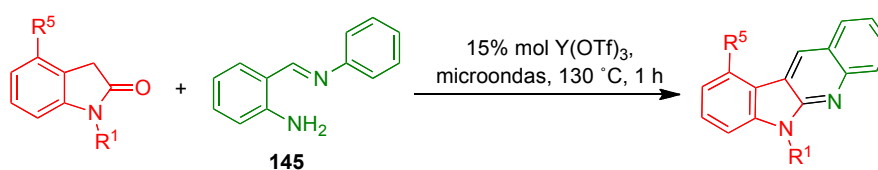
¹⁵⁴ El compuesto **146** ha sido obtenido previamente empleando otro método: Alajarín, M.; Molina, P.; Vidal, A. J. *Nat. Prod.* **1997**, 60, 747.

¹⁵⁵ De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1647.

Tabla 7.3. Optimización de la síntesis del compuesto **146**

Catalizador	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Disolvente	Rto. (%)
CAN (15 %)	1	130	EtOH	48
Y(OTf) ₃ (20%)	4	t.a.	EtOH	-
Y(OTf) ₃ (15%)	1	130	EtOH	49
InCl ₃ (15%)	1	130	-	72
Y(OTf) ₃ (15%)	1	130	-	90
Y(OTf) ₃ (20%)	1	130	-	60

7.6 y la tabla 7.4, por reacción entre el compuesto **145** y derivados de oxindol. En cambio, cuando empleamos como material de partida el 3,4-dihidrocarbostirilo, lo que suponía la expansión de la lactama a un anillo de seis miembros, sólo recuperamos material de partida, incluso aumentando la temperatura y el tiempo de reacción. Esta diferencia de comportamiento puede atribuirse a la menor conjugación del producto de Friedländer procedente del derivado de carbostirilo.

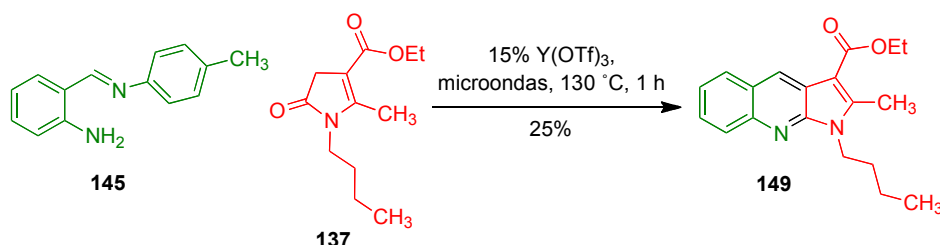


Esquema 7.6

Tabla 7.4. Síntesis de análogos de neocriptolepina

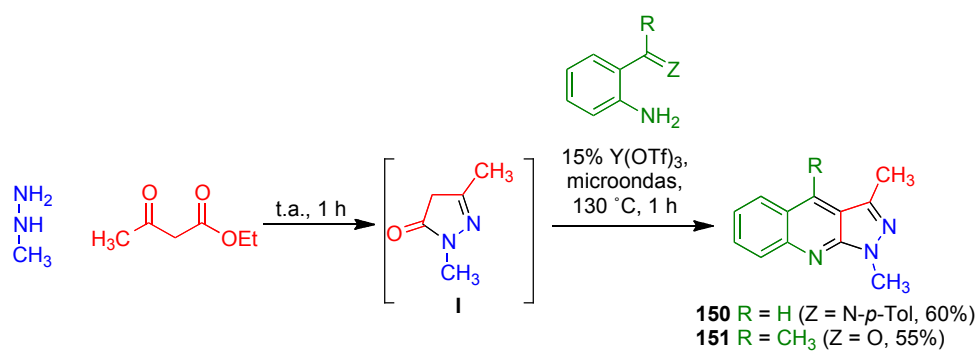
Compuesto	R	R ¹	R ⁵	Rto. (%)
146	H	H	H	90
147	H	Me	H	62
148	H	H	Me	59

Cuando sometimos una de las 2-pirrolin-5-onas preparadas anteriormente (**137**) a las mismas condiciones de reacción, observamos la formación del tríciclo **149** tan sólo en un 25%, recuperándose la pirrolona de partida pero no la imina sobrante, que se descompone en las condiciones de trabajo. (Esquema 7.7). Está pendiente la optimización de esta reacción, si se confirma la actividad antimalárica del compuesto **149**.



Esquema 7.7

Finalmente, para abrir la ruta sintética hacia otra familia de análogos simplificados de neocriptolepina, llevamos a cabo también un estudio preliminar de la reacción que emplea como lactama de partida la 2,5-dimetil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona **I**, la cual empleamos sin aislar a partir de metilhidracina y acetilacetato de etilo dando lugar a un proceso multicomponente secuencial. Esta reacción proporcionó los compuestos **150** y **151**, junto con trazas de productos secundarios que parecían proceder de la apertura del sistema de pirazolona (esquema 7.8).



Esquema 7.8

**8. SÍNTESIS QUIMIO- Y DIASTEREOSELECTIVA DE
HEXAHIDROPIRROLO[3,2-*b*]INDOLES**

8.1 INTRODUCCIÓN

Las hidrazonas α,β -insaturadas presentan muchos modos de reactividad, que se resumen en la figura 8.1, y por este motivo pueden considerarse como bloques de construcción muy versátiles en el campo de la síntesis orgánica. Por este motivo, a pesar de su sencillez, continúan atrayendo el interés de los químicos sintéticos.¹⁵⁶ En primer lugar, estas hidrazonas pueden participar como dienos en reacciones hetero Diels-Alder de demanda electrónica normal, gracias al efecto donador electrónico del sustituyente dialquilamino sobre el sistema de 1-azadieno.¹⁵⁷ Además, el carbono β es un excelente aceptor de Michael, el nitrógeno de tipo azometino es un buen nucleófilo, y el doble enlace C=N puede romperse

¹⁵⁶ (a) Revisión general del uso de *N,N*-dialquilhidrazonas en síntesis orgánica: Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386. (b) Revisión del uso de 1-azadienos en cicloadiciones y reacciones multicomponente: Groenendaal, B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474.

¹⁵⁷ Revisiones: (a) Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259. (b) Pautet, F.; Nebois, P.; Bouaziz, Z.; Fillion, H. *Heterocycles* **2001**, *54*, 1095. (c) Jayakumar, S.; Ishar, M.P.S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379.

bajo condiciones de hidrólisis, oxidación y reducción, dando lugar a un grupo carbonilo. Finalmente, la introducción de sustituyentes quirales sobre el átomo de N unido al sistema de azadieno permite la inducción asimétrica de cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente¹⁵⁸ (figura 8.1).

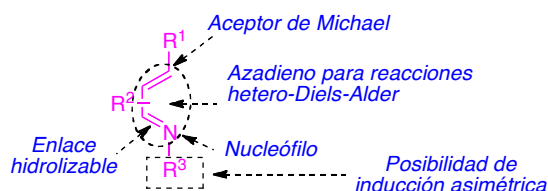


Figura 8.1

Una de las principales aplicaciones de las hidrazonas α,β -insaturadas ha sido su empleo como dienos en reacciones de Diels-Alder. Debido al efecto electrón-aceptor del átomo de nitrógeno 1, el sistema de 1-azadieno puede ser considerado como de baja densidad electrónica. Ghosez demostró que la introducción en ese nitrógeno de un grupo dimetilamino, dando lugar a una hidrazona α,β -insaturada, invierte esta situación y permite el empleo de estos compuestos como dienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal.¹⁵⁹ Posteriormente, otros grupos han demostrado la posibilidad de sustituir el grupo dimetilamino por otros donadores electrónicos como acetilamino¹⁶⁰ o 1-*tert*-butildimetilsililo.¹⁶¹

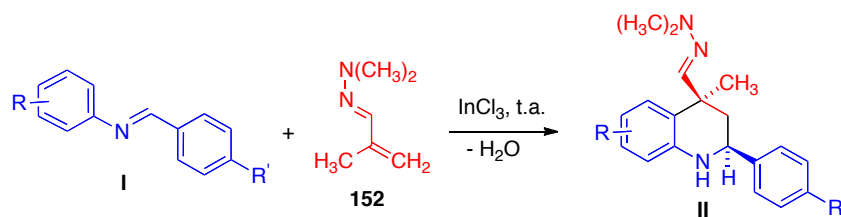
¹⁵⁸ Ejemplo de aplicación de esta metodología en reacciones hetero Diels-Alder: Beaudegnies, R.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 557.

¹⁵⁹ Serckx-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3261.

¹⁶⁰ Pérez, J. M.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6573.

¹⁶¹ (a) Behforouz, M.; Gu, Z.; Cai, W.; Horn, M.A.; Ahmadian, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7089-7091. (b) Behforouz, M.; Gu, Z.; Stelzer, L. S.; Ahmadian, M.; Scherschel, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2211.

En nuestro grupo de trabajo, se investigó el empleo de la dimetilhidrazona de la metacroleína **152** como dienófilo en una reacción de Povarov vinílica de tipo I. Como se muestra en el siguiente esquema, la reacción de **152** con iminas aromáticas en presencia de tricloruro de indio origina *cis*-tetrahydroquinolinas **II**, que muestran la particularidad entre los productos Povarov de tener un estereocentro cuaternario y un grupo funcional en C-4 (esquema 8.1). Esta reacción proporcionó, además, el primer ejemplo de una hidrazona α,β -insaturada que se comportó como dienófilo en vez de como dieno de una reacción hetero Diels-Alder.^{162,163}



Esquema 8.1

Por ello el compuesto **152** se puede considerar como un heterodieno, más específicamente como un aza-análogo del 1,4-butadieno que lleva un grupo dimetilamino donador de electrones, que probablemente incremente la densidad electrónica del doble enlace carbono-carbono conjugado con la hidrazona. Esta hipótesis se investigó computacionalmente comparando las densidades electrónicas de los dobles enlaces C=C de la dimetilhidrazona de la metacroleína y la del etil vinil éter, que es el dienófilo acíclico más habitual en reacciones de Povarov. Se utilizaron cálculos *ab initio* al nivel B3LYP-6-31G*, obteniéndose resultados muy similares para las cargas de Mulliken, como

¹⁶² Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351.

¹⁶³ Tesis doctoral de Dr. Pascual Ribelles. Universidad Complutense, 2012.

se observa en la figura 4.2. La similitud desde el punto de vista electrónico entre los dobles enlaces C=C de los dos compuestos se aprecia de forma más intuitiva en las superficies de potencial electrostático, que se incluyen también en la figura. La realización de estos cálculos requirió un estudio conformacional previo, que se llevó a cabo mediante efectos NOE y que indicó una disposición *s-trans*.

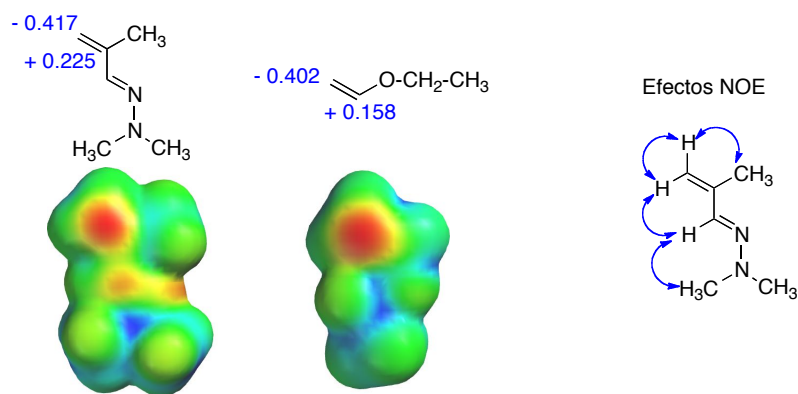
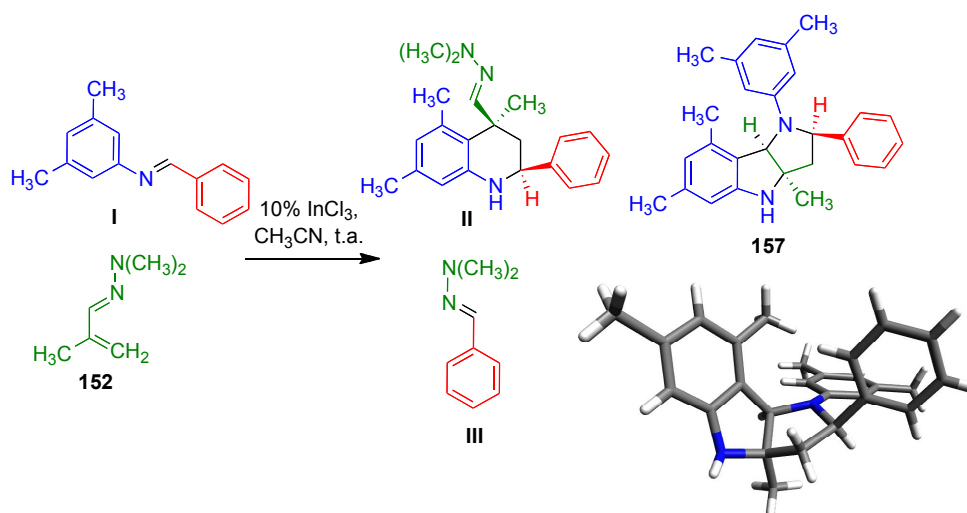


Figura 8.2

Además de las tetrahydroquinolinas, se observaron otros productos secundarios, que fueron identificados para el caso de la reacción entre la imina **I**, proveniente de 3,5-dimetilanilina y benzaldehído, y la hidrazona **152**, que proporcionó la dimetilhidrazona del benzaldehído **III**, un compuesto conocido¹⁶⁴ y procedente de reacciones de transiminación que transcurren con intercambio de las unidades de hidracina y anilina, y el derivado **157** que presenta un sistema de hexahidropirrolo[3,2-*b*]indol, cuya estructura se determinó por difracción de rayos X (esquema 8.2).

¹⁶⁴ Petroski, R. J. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1727.



Esquema 8.2

El acceso al sistema 1,2,3,3a,4,8b-hexahidropirroló[3,2-*b*]indol resulta interesante, puesto que apenas existen ejemplos en la bibliografía¹⁶⁵ a pesar de que el esqueleto regioisómero de hexahidropirroló[2,3-*b*]indol está presente en numerosos alcaloides.¹⁶⁶ Además, desde un punto de vista sintético, esta reacción resulta muy interesante por ser un proceso de cuatro componentes, partiendo de tres materiales de partida distintos, donde la amina aromática participa en la reacción de dos maneras distintas, por lo que puede considerarse una reacción quimio-diferenciadora de tipo ABB'C.¹⁶⁷ Por ello, se consideró de gran interés el estudio de esta reacción y el establecimiento de las condiciones que proporcionasen estos derivados como producto mayoritario, basadas en principio en variaciones en el disolvente y catalizador utilizados.

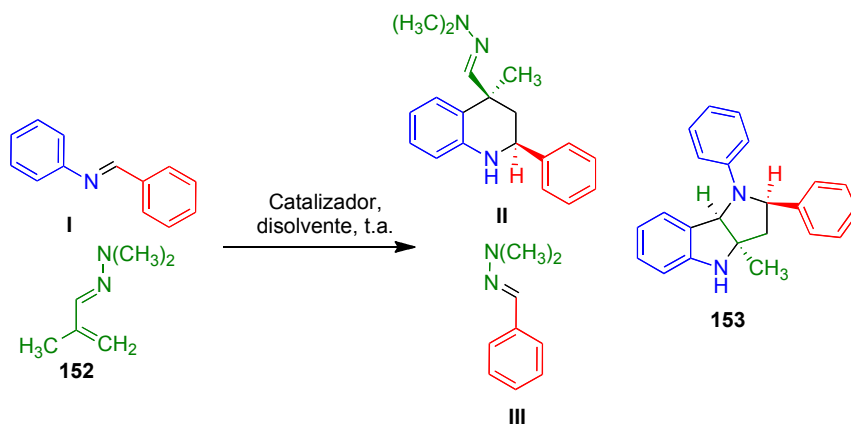
¹⁶⁵ Muñiz, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14542.

¹⁶⁶ (a) Yin, W. B.; Yu, X.; Xie, X. L.; Li, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2430. (b) Aburano, D.; Yoshida, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6878. (c) López-Alvarado, P.; Caballero, E.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4303.

¹⁶⁷ Revisiones: (a) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 484. (b) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *An. Quim.* **2011**, 154.

8.2. OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-*b*]INDOL

Para establecer las condiciones óptimas de reacción para acceder a este esqueleto tricíclico, nos basamos en el estudio de optimización realizado previamente para maximizar el rendimiento de los derivados de tetrahydroquinolina (esquema 8.3). En la tabla 8.1 se recogen algunos de los resultados obtenidos en dicho estudio, que nos llevaron a descartar el CAN por conducir a cantidades elevadas del producto de transiminación **III**, y el triflato de yterbio porque proporcionaba únicamente trazas del triciclo. Otros ácidos de Lewis ensayados fueron el triflato de disprosio y el trifluoruro de boro, que condujeron a mezclas de los tres productos de reacción empleando acetonitrilo como disolvente. El tricloruro de indio en el mismo medio permite la síntesis diastereoselectiva de derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, con cantidades mínimas de productos secundarios, pero observamos que el empleo de cloroformo como disolvente mejoraba notablemente el rendimiento de **153**. Tras esta observación, decidimos reexaminar algunos de los catalizadores anteriormente estudiados en este nuevo disolvente, y escogimos el eterato de trifluoruro de boro porque había proporcionado la mejor relación

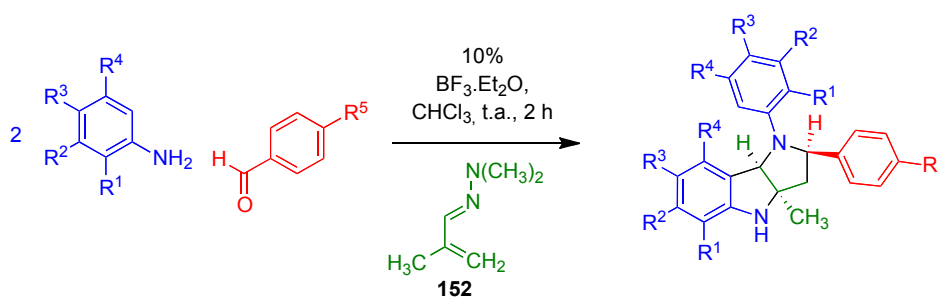


Esquema 8.3

Tabla 8.1. Optimización del catalizador y disolvente en la síntesis de **153**

Catalizador (%mol)	Disolvente	Tiempo (h)	Relación II : 153 : III
CAN (5)	CH ₃ CN	1	28 : 19 : 53
CAN (5), 0 °C	CH ₃ CN	6	23 : traza : 77
Yb(OTf) ₃ (10)	CH ₃ CN	2	48 : traza : 52
Dy(OTf) ₃ (10)	CH ₃ CN	5	47 : 12 : 41
BF ₃ .Et ₂ O (10)	CH ₃ CN	1	38 : 15 : 47
InCl ₃ (10)	CH ₃ CN	2	64 : 5 : 31
InCl ₃ (10)	CHCl ₃	6	38 : 15 : 47
BF ₃ .Et ₂ O (10)	CHCl ₃	2	15 : 46 : 39

153/III. En las nuevas condiciones, el compuesto tricíclico deseado fue mayoritario por primera vez. Para estas reacciones se utilizó un protocolo de cuatro componentes, empleando dos equivalentes de amina aromática. Siguiendo este proceso, preparamos los derivados tricíclicos adicionales que se muestran en el esquema 8.4 y la tabla 8.2. Estos compuestos se obtuvieron de manera totalmente diastereoselectiva salvo para el caso del compuesto **156**, que comentaremos más adelante.



Esquema 8.4

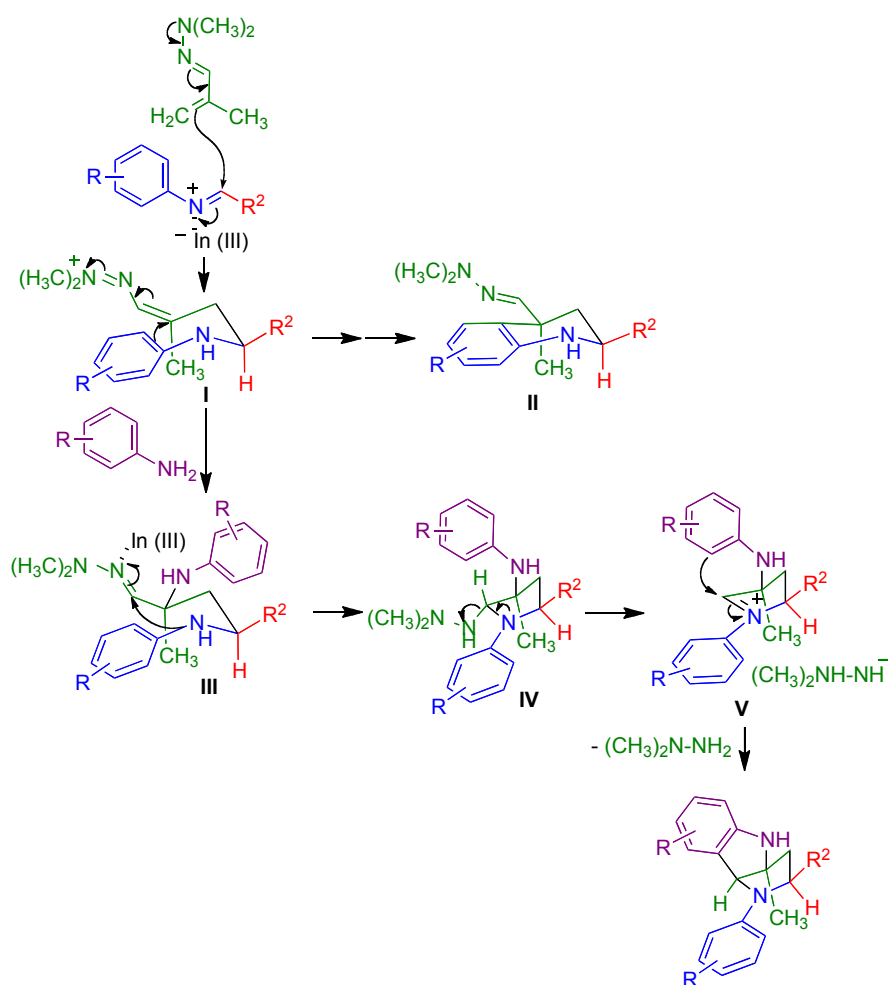
Tabla 8.2. Síntesis de derivados de pirrolo[3,2-*b*]indol

Triciclo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rto. (%)
153	H	H	H	H	68
154	H	Me	H	H	59
155	H	OMe	H	H	58 ^a
156	Me	H	H	H	75
157	Me	H	Me	H	93
158	H	Me	H	Cl	38
159	H	H	H	OMe	59

^a Mezcla 1:1 de diastereosoméros

El mecanismo propuesto para explicar la formación de ambos esqueletos nitrogenados se resume en el esquema 8.5. Comienza con el ataque del carbono terminal de la hidrazona a la imina, que se encuentra activada por el ácido de Lewis, conduciendo al aceptor de Michael **I**, que por una ciclación de tipo Friedel-Crafts proporciona la tetrahidroquinolina **II**. Su estereoquímica viene determinada por el estado de transición de tipo silla donde los grupos voluminosos, es decir, el grupo dimetilhidrazono y los sustituyentes arilo, se disponen en ecuatorial. Alternativamente, el intermedio **I** puede ser atacado por una segunda molécula de amina aromática dando lugar al intermedio **III**. A continuación el ácido de Lewis activa la ciclación del intermedio **III** para formar el intermedio de tipo pirrolidina **IV**, en el que los dos sustituyentes más voluminosos están en disposición *trans*. La eliminación de una molécula de dimetilhidrazina probablemente da lugar a un catión iminio intermedio **V** que finalmente conduce al producto final a través de una ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts. La formación del catión iminio debe estar favorecida por la presencia de grupos donadores de electrones en el anillo aromático de la

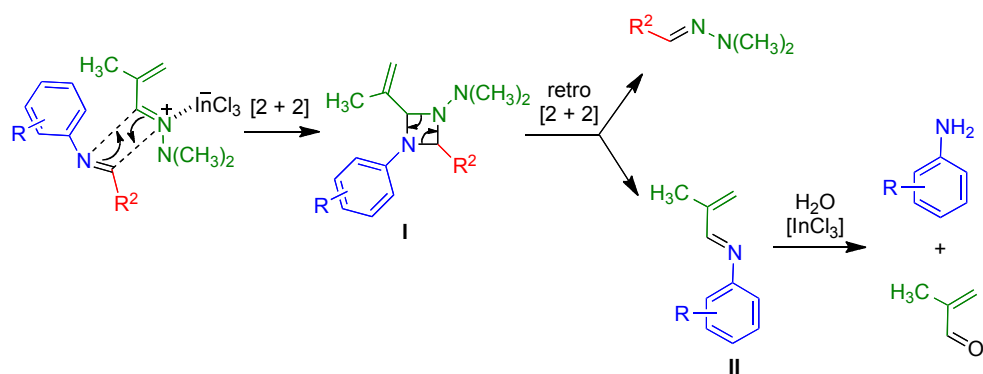
amina, lo que explica por qué no se observa la formación del triciclo en los derivados que presentan grupos aceptores de electrones en las aminas aromáticas.



Esquema 8.5

Es necesario explicar también la formación de productos de transiminación. Aunque cabría pensar en una reacción de hidrólisis de las iminas de partida catalizada por el ácido de Lewis presente en el medio de reacción, nunca hemos observado el aldehído que debería obtenerse como

segundo producto de dicha reacción. Teniendo en cuenta que algunas reacciones de transiminación relacionadas, en las que participan una imina y un aldehído, se han explicado mediante procesos de cicloadición-retrocicloadición [2 + 2],¹⁶⁸ proponemos el mecanismo resumido en el esquema 8.6, en el que una cicloadición [2+2] catalizada por el tricloruro de indio conduce al derivado de 1,3-diazetidina **I**, que se fragmenta para dar lugar a los productos de transiminación observados en todos los casos y a las N-ariliminas derivadas de metacroleína **II**, que son muy inestables¹⁶⁹ y se hidrolizan *in situ* para dar la anilina y acroleína, que no se detecta a causa de su volatilidad. La formación de la molécula de anilina permite explicar la obtención de los derivados tricíclicos en el protocolo de dos componentes.



Esquema 8.6

Teniendo en cuenta el mecanismo propuesto para la reacción, y en un intento por competir con la ciclación intramolecular que tiene lugar para formar la correspondiente tetrahydroquinolina, decidimos incrementar la

¹⁶⁸ (a) Babu, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4793. (b) Fernández, R.; Lassaleta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228.

¹⁶⁹ Said, S. B.; Skarzewski, J.; Mlochowski, J. *Synthesis* **1989**, 223.

concentración del medio de reacción de tal forma que estuviese favorecido el ataque intermolecular por parte de la amina aromática. De acuerdo con nuestra hipótesis, en estas condiciones aumentaba el rendimiento del compuesto tricíclico; sin embargo, se observó una pérdida importante en la diastereoselectividad de la reacción puesto que se obtuvieron dos diastereoisómeros, que pudieron ser aislados en los casos de los compuestos **155b** y **156b** (figura 8.3).

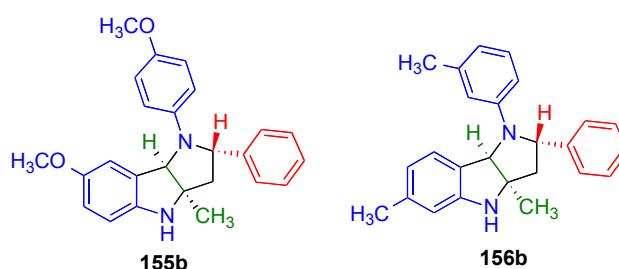


Figura 8.3

Una posible explicación de esta observación puede encontrarse en el aumento de la probabilidad de ataque por parte de una segunda molécula de amina aromática por el lado interno del aceptor de Michael como consecuencia de una coordinación entre el nucleófilo con el ácido de Lewis y con los nitrógenos ricos en electrones del intermedio II, como se muestra en la figura 8.4. En el caso del compuesto **155**, dicha coordinación se vería favorecida por la presencia de un grupo fuertemente donador de electrones en la posición para con respecto al nitrógeno de la anilina así como con respecto al NH del intermedio II.

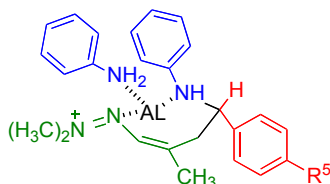


Figura 8.4

Este trabajo, en conjunción con el llevado a cabo previamente en nuestro grupo acerca de la síntesis de tetrahydroquinolinas, supone el desarrollo de una reacción quimiodivergente, que en función del disolvente y catalizador conduce a la síntesis diastereoselectiva de dos estructuras heterocíclicas nitrogenadas diferentes, lo que supone la generación de diversidad y complejidad molecular, a partir de sustratos simples y económicos. En concreto para la síntesis los derivados de pirrolo[3,2-*b*]indol, hemos puesto a punto un proceso multicomponente que genera dos ciclos, dos enlaces C-C y otros dos C-N en una simple operación siendo completamente diastereoselectivo a pesar de crear tres estereocentros, uno de ellos cuaternarios.¹⁷⁰

¹⁷⁰ Sridharan, V.; Ribelles, P.; Estévez, V.; Villacampa, M.; Ramos, M. T.; Perumal, P. T.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5056.

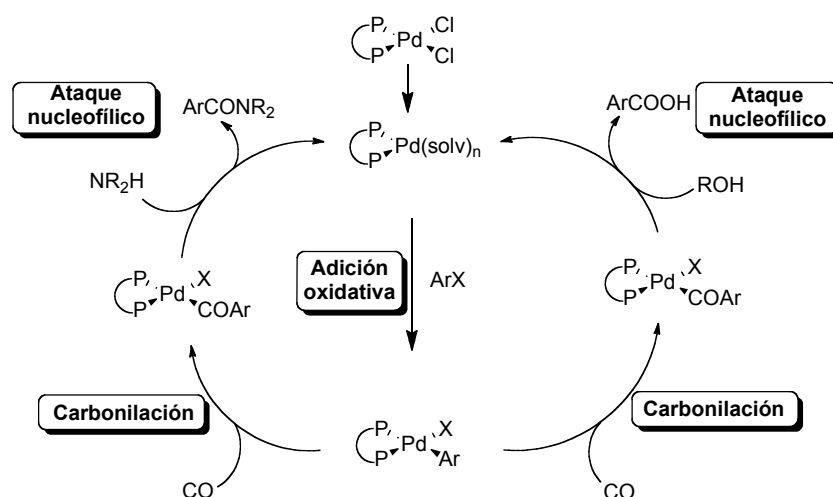
**9. SÍNTESIS DE PIRIDOPYRIMIDINAS MEDIANTE REACCIONES DE
INSERCIÓN DE ISONITRILLO CATALIZADAS POR PALADIO**

9.1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio consisten en la unión de dos fragmentos de hidrocarburos asistida por el correspondiente catalizador de paladio, dando lugar a la formación de enlaces C-C. En los últimos años ha habido un incremento importante de la extensión de este tipo de reacciones, teniendo un gran impacto en la síntesis orgánica, como demuestra el Premio Nobel en Química que recibieron en 2010 Heck, Suzuki y Negishi. La reacción de carbonilación, descrita por primera vez hace treinta años por Richard Heck,¹⁷¹ consiste en la inserción de una molécula de monóxido de carbono entre la pareja que se acopla, mediante un intermedio de tipo acilpaladio como se muestra en el esquema 9.1. En función del nucleófilo que ataque en la etapa final se obtienen compuestos carbonílicos de tipo éster o amida principalmente como productos finales.

¹⁷¹ a) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3318. b) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327. c) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7761.

Es considerada una extensión de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio que da acceso a compuestos carbonílicos y cuyo interés esta creciendo considerablemente en los últimos años. Muchos grupos de investigación han trabajado para aumentar el alcance de la reacción usando nuevos sustratos y condiciones de presión menores que permitan el escalado de la reacción.¹⁷²



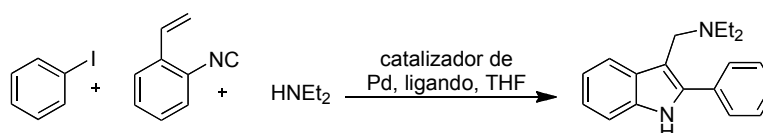
Esquema 9.1

Puesto que los isonitrilos son isoelectrónicos con el monóxido de carbono, una posible modificación sería la inserción de derivados de isonitrilo al complejo de paladio formado. Se trata de un campo muy estudiado por los químicos inorgánicos,¹⁷³ y que está despertando también gran interés en el

¹⁷² Barnard, C. F. J. *Organometallics*, **2008**, 27, 5402.

¹⁷³ Crociani, B.; Di Bianca, F.; Bertani, R.; Castellani, C. B. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 101, 161. b) Bertani, R.; Berton, A.; Di Bianca, F.; Crociani, B. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 303, 283. c) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H.; Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3445. d) Delis, J. G. P.; Aubel, P.G.; Vrieze, K.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Veldman, N.; Spek, A.L.; van Neer, F.J.R. *Organometallics* **1997**, 16, 2948. e) Vicente, J. Chicote, M. T.; Martínez-Martínez, J. A.; Jones, P. G.; Bautista, D. *Organometallics* **2008**, 27, 3254. f) Dupont, J. Consorti, C.S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527. g) Jain, V. K.; Jain, L. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 3075.

ámbito de la química orgánica.¹⁷⁴ En el esquema 9.2 se muestra uno de los pocos ejemplos que existen, donde se observa la síntesis de un anillo de indol. Una vez que el isonitrilo se inserta sobre el complejo de paladio, la dietilamina desempeña un doble papel, puesto que aparte de ser la responsable del ataque nucleofílico para formar el heterociclo, también permite cerrar el ciclo catalítico regenerando la especie Pd(0).^{174b}



Esquema 9.2

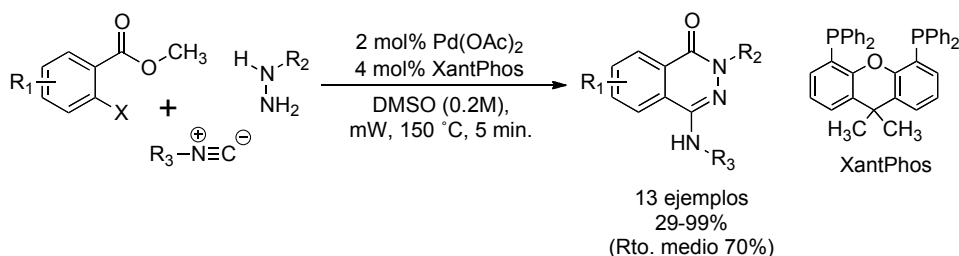
La existencia de pocos ejemplos en la bibliografía, que además están dirigidos principalmente a la síntesis de indoles, convierte a la inserción de isonitrilo en una novedosa aplicación de las reacciones catalizadas por paladio para acceder a diferentes estructuras heterocíclicas. Además, los isonitrilos presentan claras ventajas frente al monóxido de carbono. En primer lugar, son líquidos lo que facilita su manejo a diferencia del monóxido de carbono que es un gas, dando lugar a procesos homogéneos que se pueden llevar a cabo con cantidades estequiométricas del reactivo. Por otro lado, los isonitrilos incorporan un punto más de diversidad estructural del que carece el monóxido de carbono y poseen múltiples puntos de inserción. Por tanto la inserción de isonitrilos podría dar la oportunidad de llevar a cabo reacciones dominó, mediante una etapa de

¹⁷⁴ a) Nakamura, I. Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. b) Onitsuka, K.; Suzuki, S.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6197. c) Kamijo, S. Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940. d) Saluste, G. C. ; Crumpler, S.; Furber, M.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6995.

imidoilación catalizada por Pd que diese acceso a heterociclos nitrogenados.¹⁷⁵

Esta parte de la memoria se llevó a cabo durante una estancia en el grupo de investigación del profesor Romano V. A. Orru, en la Vrije Universiteit en Ámsterdam, cuyo trabajo está centrado en el desarrollo de novedosas metodologías sintéticas orientadas a la diversidad y que den acceso a productos relevantes por su actividad farmacológica. Uno de los proyectos que estaba en marcha era el estudio de reacciones catalizadas por paladio, donde la etapa clave consistía en la inserción de isonitrilo para acceder a heterocíclicos nitrogenados variados.

En el esquema 9.3 se muestra uno de los métodos desarrollados en el grupo, que se basa en un proceso de tres componentenes para la síntesis de 4-aminoftalazin-1(2*H*)-onas, estructuras de gran importancia en la industria farmacéutica. Se trata de una síntesis novedosa por ser la primera reacción multicomponente que combina isonitrilos con hidracinas libres. Emplea acetato de paladio y XantPhos como complejo catalizador-ligando y emplea un reactor de microondas focalizadas para alcanzar 150 °C, durante 5 min.¹⁷⁶



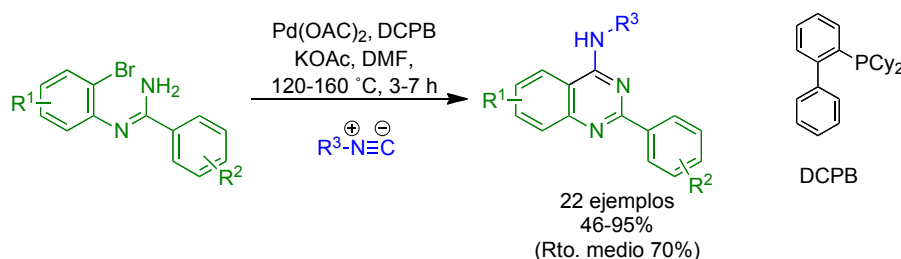
Esquema 9.3

¹⁷⁵ Vlaar, T.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 809.

¹⁷⁶ Vlaar, T.; Ruijter, E.; Znabet, A.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Org Lett.* **2011**, 13, 6496-6499.

9.2. OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE PIRIDO[3,2-*d*]PIRIMIDINAS

Otra metodología puesta a punto en el grupo consistía en una reacción de imidoilación de amidinas, donde la inserción de una molécula de isonitrilo proporcionaba derivados de 4-aminoquinazolina, muchos de los cuales presentan interesantes propiedades biológicas. Tras un estudio de optimización, se llegó a la conclusión que la combinación del acetato de paladio con el ligando DCPB (2-(díciclohexilfosfino)bifenilo) resultaba la más apropiada, al tener en cuenta no sólo los rendimientos proporcionados sino también el precio de los reactivos y su fácil manejo. Como se muestra en el esquema 9.4, era necesaria la presencia de acetato de potasio y el calentamiento de la mezcla de reacción en DMF hasta 160 °C durante un tiempo máximo de 7 horas.¹⁷⁷

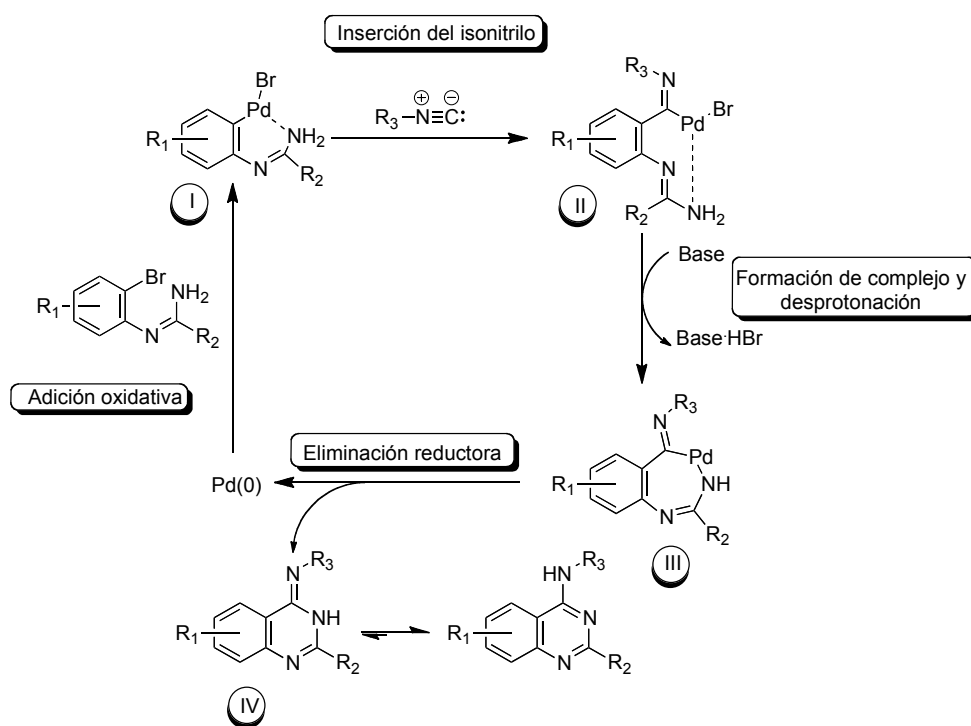


Esquema 9.4

El mecanismo propuesto para la reacción de imidoilación empieza con una inserción oxidativa del paladio en el enlace C-Br del sustrato y la siguiente coordinación con el motivo amidino, aunque también puede ocurrir una coordinación previa que ayude a la adición oxidativa. A continuación se

¹⁷⁷ Van Baelen, G.; Kuijer, S.; Rýček, L.; Sergeyev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F.J.J.; Maes, B.U.W.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039.

produce la inserción del isonitrilo en el complejo, dando lugar al intermedio II. La desprotonación de la amidina conduce a la formación de un anillo de siete eslabones (III) que desaparece tras sufrir una eliminación reductora formando el intermedio IV que por tautomería conduce al compuesto deseado y se regenera la especie de Pd (0), que continúa el ciclo catalítico (esquema 9.5). Resulta interesante destacar que en estas condiciones se evita la aminación intramolecular que conduciría a la formación del derivado de 1*H*-benzimidazol. Para explicarlo, se asume que la inserción del isonitrilo entre el enlace C del arilo y el Pd debe ser más rápida que la reacción de aminación de la amidina. Por otro lado, el hecho de que la inserción del isonitrilo forme parte de una reacción de acoplamiento intramolecular que da lugar a un ciclo de seis miembros es favorable, ya que evita la reacción secundaria derivada de inserciones



Esquema 9.5

múltiples de isonitrilo. Además, la última etapa de tautomerización y aromatización de una forma prácticamente irreversible podría también favorecer la reacción

A la vista de los buenos resultados obtenidos, se planteó como objetivo ampliar el alcance de la reacción preparando derivados de piridopirimidinas, esqueleto nitrogenado presente en numerosos compuestos con importantes actividades farmacológicas. En la figura 9.1 aparecen recogidos algunos de los ejemplos más representativos. Las propiedades biológicas de todos ellos son de gran interés puesto que están relacionadas con enfermedades tan importantes como el cáncer, la diabetes de tipo II, el Alzheimer y con procesos inflamatorios y dolorosos, entre otros.

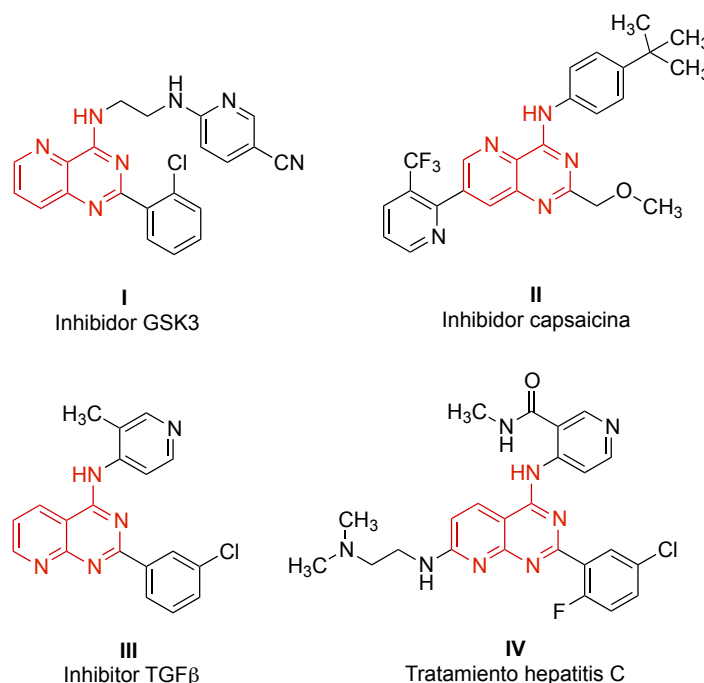
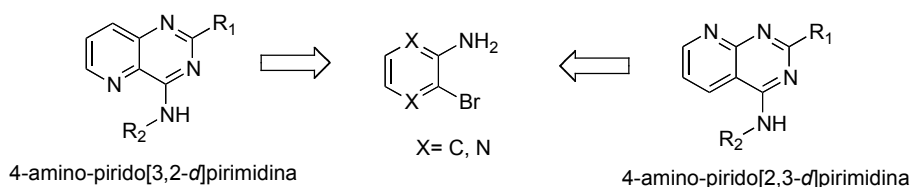


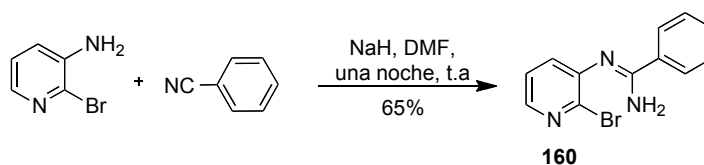
Figura 9.1

Para la síntesis de estas estructuras heterocíclicas, nos planteamos la desconexión recogida en el esquema 9.6, siendo necesario partir de derivados que contuviesen un anillo de piridina. La disponibilidad comercial tanto de la 2-bromo- como de la 3-bromopiridin-2-amina hizo posible acceder a dos sistemas diferentes de piridopirimidina, ambos sustituidos en la posición cuatro por una amina secundaria.



Esquema 9.6

En primer lugar, fue necesario realizar un estudio de optimización de la reacción, tomando como modelo la amidina **160**, preparada a partir de 2-bromopiridin-3-amina y benzonitrilo y cuyas condiciones comentaremos con más detalle en el siguiente apartado (esquema 9.7).¹⁷⁸

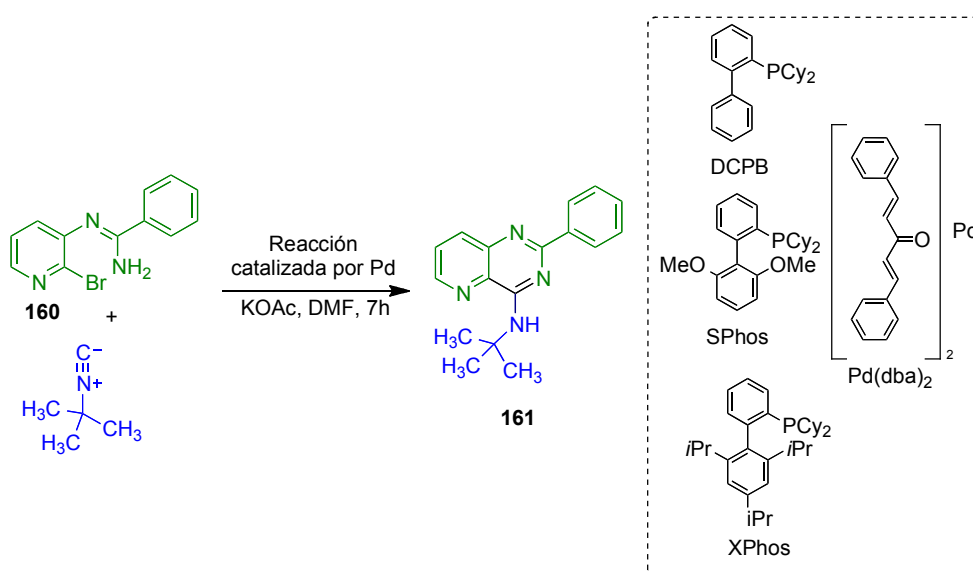


Esquema 9.7

Para el estudio de esta reacción, tratamos la amidina **160** con el *tert*-butilisonitrilo. Las condiciones ensayadas en primer lugar fueron las óptimas para la síntesis de 4-aminoquinazolinas, que en nuestro caso

¹⁷⁸ Brasche, G.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1958.

condujeron a un 28 % del producto esperado. Dado el bajo rendimiento obtenido a 120 °C, los siguientes ensayos se realizaron a una temperatura de 160 °C. Entre los catalizadores de paladio probados, el acetato de paladio en un 5% por mol resultó ser el más efectivo, en combinación con DCPB como mejor ligando. Si la cantidad del acetato de paladio era menor (3% mol), el rendimiento de la reacción se reducía a la mitad (esquema 9.8 y tabla 9.1).



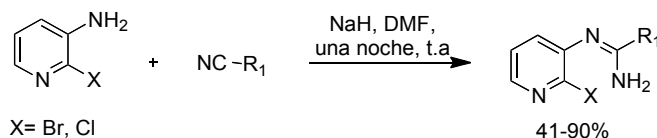
Esquema 9.8

Tabla 9.1 Estudio de optimización para la síntesis de **161**

Fuente de Pd	Catalizador (%)	Ligando	Temperatura, °C	Rto, %
Pd (OAc) ₂	3	DCPB	120	28
Pd (dba) ₂	5	XPhos	160	59
Pd (dba) ₂	5	SPhos	160	50
Pd (dba) ₂	5	DCPB	160	72
Pd (OAc) ₂	5	DCPB	160	72
Pd (OAc) ₂	3	DCPB	160	35

9.3. SÍNTESIS DE PIRIDOPIRIMIDINAS

Una vez puesta a punto las condiciones para la síntesis del heterociclo **161**, procedimos a la preparación de nuevos derivados para conocer la generalidad del método. Para ello en primer lugar preparamos nuevas amidinas a partir de 2-bromopiridin-3-amina o 2-cloropiridin-3-amina y diferentes nitrilos, todos ellos comerciales. Estos últimos son los que aportan sustituyentes variados a las amidinas siendo posible introducir fenilos sustituidos con átomos de cloro en posiciones *orto*, *meta* y *para* (compuestos **162-164**) y heterociclos como la piridina (compuesto **165**) y el furano (compuesto **166**). Las condiciones de reacción consisten en el empleo de hidruro sódico en DMF, dejando la mezcla en agitación durante una noche a temperatura ambiente (esquema 9.9 y tabla 9.2)

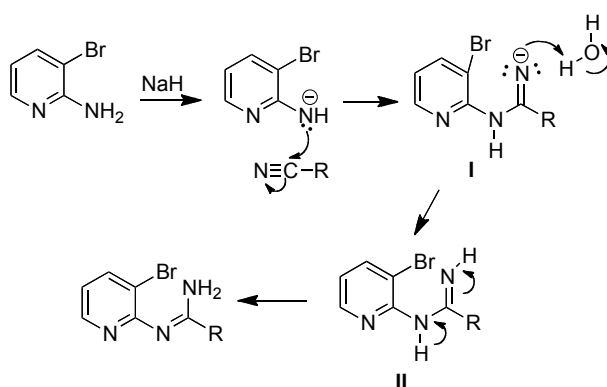


Esquema 9.9

Tabla 9.2 Preparación de amidinas

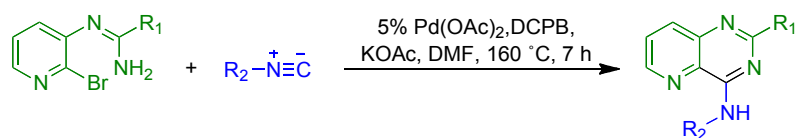
Compuesto	X	R ¹	Rto, %
160	Br	Ph	65
162	Br	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	56
163	Br	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	73
164	Br	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	41
165	Br	4-piridil	90
166	Br	2-furil	81
167	Cl	Ph	43

El mecanismo planteado para esta reacción comienza con una desprotonación de la amina primaria que ataca al nitrilo, formando el intermedio I cuya protonación se consigue al cortar la reacción adicionando agua y finalmente por tautomería conduce al producto final (esquema 9.10).



Esquema 9.10

A continuación se muestran los resultados que obtuvimos en la reacción de imidoilación catalizada por paladio entre las amidinas preparadas y los dos ejemplos de isonitrilos disponibles comercialmente. Cabe destacar que los mejores resultados se obtuvieron cuando R^1 era un fenilo o estaba sustituido en *meta* o *para* por un átomo de cloro (compuestos **168** y **169**), así como cuando presentaba un ciclo de piridina (compuesto **171**). También llevamos a cabo una reacción partiendo de ciclohexilisonitrilo, que nos proporcionó el compuesto **173**. Los intentos que llevamos a cabo con el derivado clorado condujeron a resultados poco satisfactorios (esquema 9.11 y tabla 9.3).

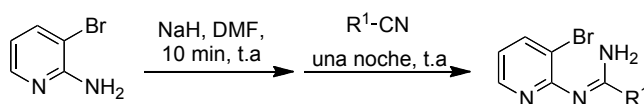


Esquema 9.11

Tabla 9.3 Síntesis catalizada por acetato de paladio de pirido[3,2-*d*]pirimidinas

Compuesto	R ¹	R ²	Rto, %
161	Ph	<i>t</i> -Bu	72
168	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	66
169	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	71
170	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	29
171	4-piridil	<i>t</i> -Bu	70
172	2-furil	<i>t</i> -Bu	35
173	Ph	Cy	35

Por otro lado, para la síntesis de ejemplos con esqueleto de tipo pirido[2,3-*d*]piridimina, se prepararon las amidinas necesarias a partir de 3-bromopiridin-2-amina. Para ello se empleó de nuevo hidruro sódico como base y a continuación se añadió el derivado de nitrilo correspondiente, dejando la mezcla de reacción agitando durante una noche a temperatura ambiente (esquema 9.12). Siguiendo este procedimiento se prepararon los derivados **174** y **175** que se recogen en la tabla 9.4 con rendimientos de 68 y 75 % respectivamente.

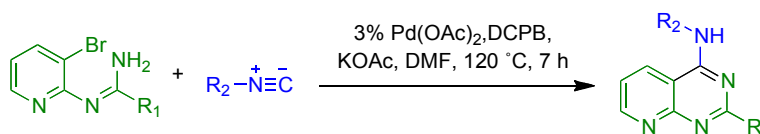


Esquema 9.12

Tabla 9.4 Preparación de amidinas

Compuesto	R ¹	Rto, %
174	4-piridil	68
175	2-furil	75

Las condiciones de reacción empleadas para los esqueletos de pirido[2,3-*d*]pirimidinas resultaron ser más suaves que las descritas anteriormente, puesto que la temperatura necesaria para que la reacción se completase, fue de 120 °C. También cabe destacar la necesidad de una menor cantidad de catalizador de paladio (3% mol) a pesar de que la fuente de paladio y el ligando escogidos son los mismos (esquema 9.13). Esto puede ser debido a que la posición 3 de la piridina está más favorecida para que tenga lugar la adición oxidativa del paladio. Bajo estas condiciones, preparamos los tres ejemplos recogidos en la tabla 9.5, que presentan en R¹ un anillo de piridina (compuesto **176**) o un anillo de furano (compuestos **177** y **178**) y en R² un grupo *terc*-butilo (compuestos **176** y **177**) o un ciclohexilo (compuesto **178**) con rendimientos buenos en todos los casos.



Esquema 9.13

Tabla 9.5 Síntesis catalizada por acetato de paladio de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Compuesto	R ¹	R ²	Rto, %
176	4-piridil	<i>t</i> -Bu	93
177	2-furil	<i>t</i> -Bu	78
178	2-furil	Cy	72

10. Experimental Section

10.1 GENERAL EXPERIMENTAL INFORMATION

All air- and/or moisture-sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere in oven-dried glassware. Solvents and reagents were transferred by syringe or via cannula through rubber septa.

Solvents

Solvents were dried and purified by standard procedures. "Petroleum ether" refers to the fraction of light petroleum ether boiling in the range 40-60 °C.

Reagents

All reagents employed which are commercially available (Panreac, Probus, Scharlau, Fluka, Aldrich, Alfa-Aesar) were used without further purification.

High Speed Vibrating Milling

Mechanochemical reactions were carried out in a Retsch MM200 mixer ball mill at a frequency of 20 Hz using a 25 mL zirconium oxide grinding jar and a single zirconium oxide ball 20 mm in diameter.

Chromatography

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using commercially available aluminium-backed plates coated with silica gel Scharlau Cf 530 with fluorescent indicator and visualized under ultra-violet light lamp Camag UV-II (at 254 and 366 nm).

Flash column chromatography was carried out using silica gel SDS 60 ACC or Scharlau Ge 048 and the eluent indicated in each case.

A chiracel OD-H column packed with cellulose tris (3,5-dimethylphenylcarbamate) coated on 5 μ m silica gel was used for the enantiomeric purity determinations.

Melting Point

Melting points were determined either using a Kofler-type heating platine microscope from Reicher, 723 Model, or in a Stuart Scientific apparatus, SMP3 Model, and are uncorrected.

Polarimetry

The optical rotation measurements were determined at 20 °C, on a 1 ml cell measuring 10 cm, using a Perkin Elmer 240 polarimeter operating at the emission wavelength of a sodium lamp (589 nm).

IR Spectroscopy

Infrared spectra were recorded using a Perkin-Elmer FTIR Paragon1000 spectrometer. Samples were prepared in a film form, prepared by evaporation of a few drops of sample solution over a sodium chloride window.

NMR Spectroscopy

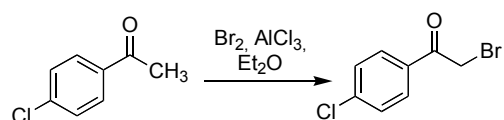
^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were recorded at 250 and 500 MHz in the following spectrometer: Bruker AV-250 (^1H , 250 MHz; ^{13}C , 63 MHz) and Bruker AV-500 (^1H , 500 MHz; ^{13}C , 125 MHz). CDCl_3 and MeDOD were used as deuterated solvents and all chemical shifts are quoted in parts per million and reported as follows: chemical shift δ (ppm) (multiplicity, coupling constant J (Hz), number of protons, assignment). Coupling constants are given in Hertz and multiplicity of ^1H signals indicated as s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sext (sextet), m (multiplet), dd (doublet of doublets), dt (doublet of triplets) and td (triplet of doublets). Spectral assignments were carried out using DEPT, COSY, NOESY, HMQC, and HMBC experiments.

Elemental Analysis

Quantitative elemental analysis by combustion of carbon, hydrogen, nitrogen and sulfur were carried out in Servicio de Microanálisis Elemental from Universidad Complutense (Madrid, Spain), using a Leco CHNS 932 Elemental Analyzer.

10.2 HANTZSCH SYNTHESIS OF PYRROLES

p-Chlorophenacyl bromide (**1**)



To a solution of *p*-chloroacetophenone (4.62 g, 30 mmol) in dry diethyl ether (30 mL) cooled to 0°C in an ice-bath, aluminium chloride (0.35 g) was added. Then, bromine (15.3 mL, 30 mmol) was added dropwise (1 mL/min). Once the solution became colorless, the solvent was removed *in vacuo*. The solid residue was washed several times with petroleum ether, affording 5.57 g (80%) of **1** as a white solid.

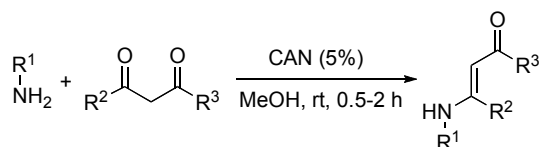
Mp: 88-90 °C

IR (neat) ν : 1693.7 (C=O), 812.1 (C-Cl) cm⁻¹

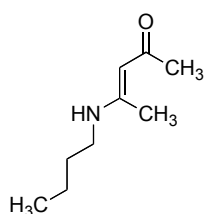
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.97 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{2'} y H_{6'}); 7.51 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{3'} y H_{5'}); 4.44 (s, 2H, H₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 190.2 (C=O), 140.5 (C_{4'}), 132.2 (C_{1'}), 130.3 (C_{2'} y C_{6'}), 129.2 (C_{3'} y C_{5'}), 30.4 (C₂) ppm.

Preparation of β -enaminones 6 and 8-16

General procedure:

To a solution of the suitable amine (1-1.3 mmol) in methanol (5 mL), cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) (5% mmol) and the corresponding dicarbonyl compound (1-2 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5-2 h. Then, the solvent was removed and the residue was dissolved in dichloromethane (10 mL) and washed with water (2 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent afforded the expected β -enaminones. No further purification was needed.

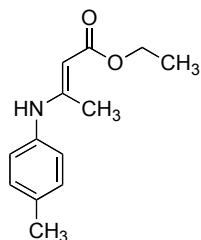
4-Butylamino-3-penten-2-one (6)

Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and pentane-2,4-dione (100 mg, 1 mmol); reaction time: 1 h; yield: 133 mg (86%); yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10.86 (br s, 1H, NH); 4.93 (s, 1H, H_3); 3.21 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 1.97 (s, 3H, H_1); 1.90 (s, 3H, H_5); 1.57–1.52 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$); 1.43–1.35 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$); 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 194.4 (C=O), 163.1 (C_4), 94.8 (C_3), 42.6 ($\text{C}_{1'}$), 31.9 ($\text{C}_{2'}$), 28.6 (C_1), 19.8 ($\text{C}_{3'}$), 18.7 (C_5), 13.6 ($\text{C}_{4'}$) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁷⁹

Ethyl 3-(*p*-tolylamino)-2-butenolate (8)

Prepared from *p*-toluidine (108 mg, 1 mmol) and ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol); reaction time: 1 h; yield: 206 mg (94%); yellow oil.

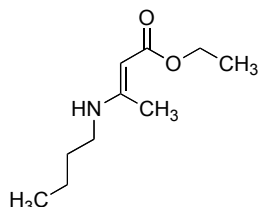
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10.31 (br s, 1H, NH); 7.15 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, $\text{H}_{3'}$ y $\text{H}_{5'}$); 7.00 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, $\text{H}_{2'}$ y $\text{H}_{6'}$); 4.69 (s, 1H, H_2); 4.17 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.36 (s, 3H, Ph- CH_3); 1.98 (s, 3H, H_4); 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170.4 (C=O), 159.4 (C_3), 136.6 ($\text{C}_{1'}$), 134.8 ($\text{C}_{4'}$), 129.6 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 124.7 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 85.2 (C_2), 58.7 (OCH_2CH_3), 20.8 (Ph- CH_3), 20.2 (C_4), 14.6 (OCH_2CH_3) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸⁰

¹⁷⁹ Zhang, Z. H.; Yin, L.; Wang, Y. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 345, 189.

¹⁸⁰ Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R.; Kookhazadeh, M. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 209.

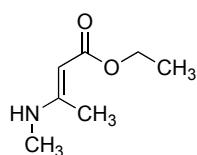
Ethyl 3-butylamino-2-butenolate (9)

Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol); reaction time: 30 min; yield: 178 mg (96%); yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.52 (br s, 1H, NH); 4.38 (s, 1H, H_2); 4.03 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.16 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 1.87 (s, 3H, H_4); 1.56-1.37 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$); 1.33-1.24 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$); 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170.4 (C=O), 161.7 (C_3), 81.5 (C_2), 57.9 (OCH_2CH_3), 42.5 ($\text{C}_{1'}$), 32.2 ($\text{C}_{2'}$), 19.8 ($\text{C}_{3'}$), 19.1 (C_4), 14.4 (OCH_2CH_3), 13.5 ($\text{C}_{4'}$) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁷⁹

Ethyl 3-methylamino-2-butenolate (10)

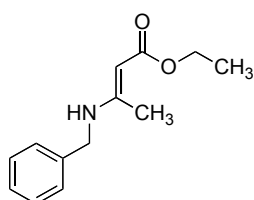
Prepared from methylamine (95 mg, 1.3 mmol) and ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol); reaction time: 30 min; yield: 134 mg (94%); yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.48 (br s, 1H, NH); 4.45 (s, 1H, H_2); 4.06 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.93 (s, 3H, NCH_3); 1.90 (s, 3H, H_4); 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170.6 (C=O), 162.7 (C_3), 81.7 (C_2), 58.1 (OCH_2CH_3), 29.4 (NCH_3), 19.1 (C_4), 14.5 (OCH_2CH_3) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸¹

¹⁸¹ Huang, J.; Liang, Y.; Pan, W.; Yang, Y.; Dong, D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5345.

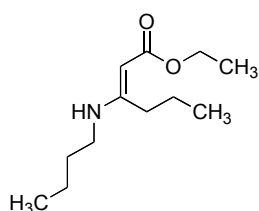
Ethyl 3-benzylamino-2-butenolate (11)

Prepared from benzylamine (107 mg, 1 mmol) and ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol); reaction time: 2 h; yield: 180 mg (82%), yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9.0 (br s, 1H, NH); 7.39-7.25 (m, 5H, Ph); 4.57 (s, 1H, H_2); 4.43 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.12 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.92 (s, 3H, H_4); 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170.3 (C=O), 161.5 (C_3), 138.5 ($\text{C}_{1'}$), 128.5 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 127.0 ($\text{C}_{4'}$), 126.4 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 82.9 (C_2), 58.1 (OCH_2CH_3), 46.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 19.1 (C_4), 14.3 (OCH_2CH_3) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁷⁹

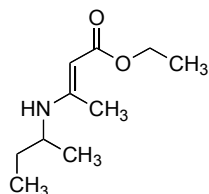
Ethyl 3-butylamino-2-hexenoate (12)

Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and ethyl 3-oxohexanoate (142 mg, 1 mmol); reaction time: 1 h; yield: 190 mg (89%); yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.58 (br s, 1H, NH); 4.44 (s, 1H, H_2); 4.09 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3); 3.20 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 2.16 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_4); 1.60-1.49 (m, 4H, H_5 and $\text{H}_{2'}$); 1.46-1.37 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$); 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3); 1.01-0.91 (m, 6H, H_6 and $\text{H}_{4'}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170.4 (C=O), 165.2 (C_3), 80.5 (C_2), 57.6 (OCH_2CH_3), 41.8 ($\text{C}_{1'}$), 33.9 (C_4), 32.1 ($\text{C}_{2'}$), 20.8 ($\text{C}_{3'}$), 19.5 (C_5), 14.3 (OCH_2CH_3), 13.4 (C_6), 13.3 ($\text{C}_{4'}$) ppm.

Ethyl 3-sec-butylamino-2-butenolate (13)



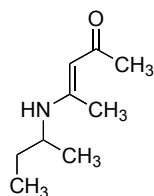
Prepared from *sec*-butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol); reaction time: 30 min; yield: 157 mg (85%); yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8.53 (br s, 1H, NH); 4.41 (s, 1H, H₂); 4.10 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.52-3.40 (m, 1H, H_{1'}); 1.95 (s, 3H, H₄); 1.54 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_{2'}); 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.19 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, C_{1'}-CH₃); 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz H_{3'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 170.6 (C=O), 161.2 (C₃), 81.5 (C₂), 58.1 (OCH₂CH₃), 50.0 (C_{1'}), 30.8 (C_{2'}), 21.7 (C_{1'}-CH₃), 19.3 (C₄), 14.5 (OCH₂CH₃), 10.3 (C_{3'}) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸²

4-*sec*-Butylamino-3-buten-2-one (14)



Prepared from *sec*-butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and pentane-2,4-dione (100 mg, 1 mmol); reaction time: 1 h; yield: 131 mg (85%); yellowish oil.

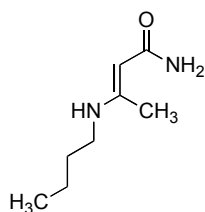
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 10.83 (br s, 1H, NH); 4.86 (s, 1H, H₃); 3.47-3.37 (m, 1H, H_{1'}); 1.92 (s, 3H, H₁); 1.87 (s, 3H, H₅); 1.47 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{2'}); 1.12 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, C_{1'}-CH₃); 0.86 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz H_{3'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 194.4 (C=O), 162.3 (C₄), 94.6 (C₃), 50.2 (C_{1'}), 30.5 (C_{2'}), 28.3 (C₁), 21.4 (C_{1'}-CH₃), 18.8 (C₅), 10.3 (C_{3'}) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸⁰

3-Butylamino-2-butenamide (15)

¹⁸² Potesil, T.; Potesilová, H. *J. Chromatogr.* **1982**, 249, 131.

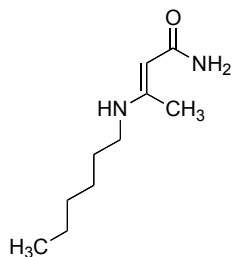


Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and acetoacetamide (101 mg, 1 mmol); reaction time: 30 min; yield: 140 mg (90%); yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9.14 (br s, 1H, NH); 4.80 (br s, 2H, NH₂); 4.32 (s, 1H, H₂); 3.17 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, H_{1'}); 1.88 (s, 3H, H₄); 1.59-1.50 (m, 2H, H_{2'}); 1.47-1.31 (m, 6H, H_{3'}); 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{4'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 172.8 (C=O), 160.2 (C₃), 82.8 (C₂), 42.4 (C_{1'}), 32.5 (C_{2'}), 19.9 (C_{3'}), 19.2 (C₄), 13.7 (C_{4'}) ppm.

3-Hexylamino-2-butenamide (16)



Prepared from hexylamine (131 mg, 1.3 mmol) and acetoacetamide (101 mg, 1 mmol); reaction time: 30 min; yield: 167 mg (91%); colourless liquid.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9.17 (br s, 1H, NH); 4.69 (br s, 2H, NH₂); 4.34 (s, 1H, H₂); 3.18 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, H_{1'}); 1.90 (s, 3H, H₄); 1.60-1.51 (m, 2H, H_{2'}); 1.43-1.28 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'} and H_{5'}); 0.93-0.88 (m, 3H, H_{6'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 172.8 (C=O), 159.9 (C₃), 82.9 (C₂), 42.6 (C_{1'}), 31.3 (C_{2'}), 30.3 (C_{3'}), 26.3 (C_{4'}), 22.4 (C_{5'}), 19.0 (C₄), 13.9 (C_{6'}) ppm.

Preparation of the Chelex 100 zirconium peroxide resin

A commercial Chelex 100 resin (10g , 2.0 meq/g) was placed in a round bottom flask and it was washed with dry methanol¹⁸³ (2 x 100 mL), each time removing the solvent.

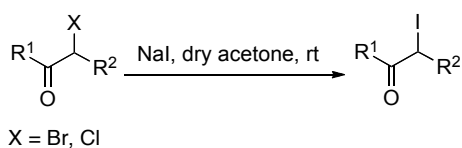
Zirconium tetrachloride (1.875 g) was mixed with dry methanol (15 mL) (heating of the solution and formation of a white smoke was observed) and, then, a 30% hydrogen peroxide solution (3 mL) was added. The reaction was stirred until the solution was cold and no smoke was observed. Then, this solution was added to the resin and mixed in a rotary evaporator¹⁸⁴ for one hour. Finally, the resin was washed with anhydrous methanol (3 x 10 mL).

¹⁸³ Methanol was refluxed with iodine and magnesium and, then distilled.

¹⁸⁴ Magnetical stirring could break up the resin, so it should be avoided.

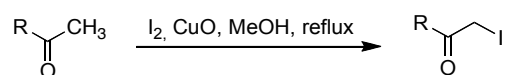
Preparation of α -iodocarbonyl derivatives

Method A:



A solution of sodium iodide (1.1 eq) in anhydrous acetone (10 mL) was added to a solution of the suitable α -halocarbonyl compound (1 eq) in the same solvent (20 mL). Formation of sodium bromide or chloride precipitate was observed instantly. The reaction was stirred at rt for 10 min and, then, filtered. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the expected iodide derivatives. No further purification was needed.

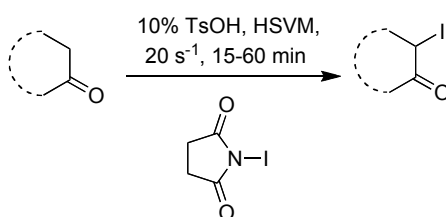
Method B:



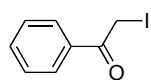
To a solution of the suitable ketone (1 eq) in anhydrous methanol, iodine (1 eq) and copper(II) oxide (1 eq) were added. The mixture was stirred at rt for 5 min and, then, refluxed until no starting material was detected by TLC. The reaction was cooled, filtered and the solvent was removed. The residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and washed with a 10% solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated. The α -

iodoketones thus obtained were used in the next reaction without further purification.

Method C:



The corresponding ketone (1 mmol), *N*-iodosuccinimide (NIS, 225 mg, 1 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid (18 mg, 10% mmol) were added to a ball mill vessel, along with a zirconium oxide ball. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 s⁻¹ for 15-60 min. Then, the reaction vessel was cleansed with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated under reduced pressure.

α -Iodoacetophenone (4)

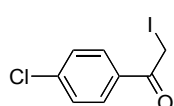
Method A. Prepared from 2-bromoacetophenone (3 g, 15 mmol); yield: 3.21 g (87%).

Method C. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol); reaction time: 60 min; yield: 211 mg (86%); yellowish oil.

IR (neat) ν : 1671.4 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.03-7.90 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.66-7.57 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$); 7.55-7.47 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 4.39 (s, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192.8 (C=O), 133.7 ($\text{C}_{4'}$), 133.3 ($\text{C}_{1'}$), 129.0 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 128.8 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 1.7 (CH_2) ppm.

1-(*p*-Chlorophenyl)-2-iodoethanone (17)

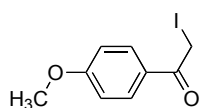
Method A. Prepared from 2-bromo-1-(*p*-chlorophenyl)ethanone (3.49 g, 15 mmol); yield: 3.192 g (76%); yellow solid.

Mp: 68-71 $^{\circ}\text{C}$.

IR (neat) ν : 1688.2 (C=O), 1087 (C-Cl) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.49 (d, 2H, J = 8.7 Hz, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 4.36 (s, 2H, H_2) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 191.6 (C=O), 140.3 ($\text{C}_{4'}$), 131.7 ($\text{C}_{1'}$), 130.4 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 129.1 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 1.1 (C_2) ppm.

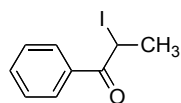
2-Iodo-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanone (18)

Method A. Prepared from 2-bromo-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanone (3.435g, 15 mmol); yield: 3.436 g (83%); yellowish viscous liquid.

IR (neat) ν : 1664.4 (C=O), 1258.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 6.93 (d, 2H, J = 8.9 Hz, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 4.31 (s, 2H, H_2); 3.87 (s, 3H, OCH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 191.3 (C=O), 163.8 ($\text{C}_{4'}$), 131.2 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 126.2 ($\text{C}_{1'}$), 113.9 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 55.4 (OCH_3), 1.8 (C_2) ppm.

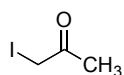
2-Iodo-1-phenylpropanone (19)

Method A. Prepared from 2-bromo-1-phenylpropanone (3.2 g, 15 mmol); yield: 3.31 g (85%); yellowish viscous liquid.

IR (neat) ν : 1679.6 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.05-8.01 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.60 (tt, 1H, J = 7.3 and 1.4 Hz, $\text{H}_{4'}$); 7.53-7.46 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 5.53 (q, 1H, J = 6.7 Hz, H_2); 2.10 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 194.6 (C=O), 133.4 ($\text{C}_{4'}$ and $\text{C}_{1'}$), 128.6 and 128.5 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 21.9 (C_3) 18.1 (C_2) ppm.

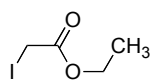
1-Iodopropanone (20)

Method A. Prepared from 1-chloropropanone (1.380 g, 15 mmol); yield: 2.014 g (73%); yellowish viscous liquid.

IR (neat) ν : 1705.6 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3.83 (s, 2H, H_1); 2.43 (s, 3H, H_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 200.7 (C=O), 26.4 (C_3), 6.9 (C_1) ppm.

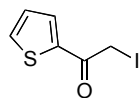
Ethyl 2-iodoacetate (21)

Method A. Prepared from ethyl 2-bromoacetate (2.505 g, 15 mmol); yield: 2.472 g (77%); yellowish viscous liquid.

IR (neat) ν : 1730.2 (C=O), 1264.3 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.70 (s, 2H, H_2); 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 168.8 (C=O), 62.1 (OCH_2CH_3), 13.8 (OCH_2CH_3), 5.2 (C_2) ppm.

2-Iodo-1-(2-thienyl)ethanone (22)

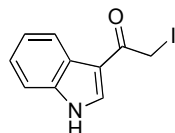
Method B. Prepared from 1-(2-thienyl)ethanone (315 mg, 2.5 mmol); reaction time: 1 h; yield: 559 mg (89%); yellow solid.

Mp: 130-134 $^\circ\text{C}$.

IR (neat) ν : 1705.6 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.81 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 1.1 Hz, $\text{H}_{3'}$); 7.71 (dd, 1H, $J = 7.3$, 2.4 Hz, $\text{H}_{5'}$); 7.17 (dd, 1H, $J = 7.3$, 2.4 Hz, $\text{H}_{4'}$); 4.32 (s, 2H, H_2) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 186.0 (C=O), 140.2 ($\text{C}_{2'}$), 135.1 ($\text{C}_{5'}$), 133.4 ($\text{C}_{3'}$), 128.3 ($\text{C}_{4'}$), 1.4 (C_2) ppm.

1-(3-Indolyl)-2-iodoethanone (23)

Method B. Prepared from 1-(3-indolyl)ethanone (395 mg, 2.5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 620 mg (87%); yellowish solid.

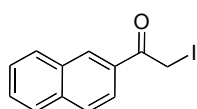
Mp: 87-89 $^\circ\text{C}$.

IR (neat) ν : 3222.7 (N-H), 1635.7 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD , 250 MHz) δ : 8.30 (s, 1H, H_2); 8.24-8.19 (m, 1H, H_7); 7.51-7.45 (m, 1H, H_4); 7.28-7.25 (m, 2H, H_5 and H_6); 4.94 (s, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C NMR (CD_3OD , 63 MHz) δ : 191.8 ($\text{C}=\text{O}$), 138.9 ($\text{C}_{7a'}$), 136.2 ($\text{C}_{2'}$), 127.5 ($\text{C}_{3a'}$), 124.9 ($\text{C}_{5'}$), 123.8 ($\text{C}_{6'}$), 123.2 ($\text{C}_{4'}$), 115.0 ($\text{C}_{3'}$), 113.3 ($\text{C}_{7'}$), 3.5 (C_2) ppm.

2-Iodo-1-(2-naphthyl)ethanone (24)



Method B. Prepared from 1-(2-naphthyl)ethanone (510 mg, 3 mmol); reaction time: 2 h; yield: 880 mg (99%); reddish solid.

Mp: 80-83 °C.

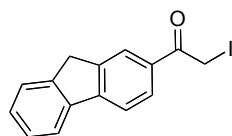
Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IO}$: C 48.67, H 3.06; found: C 48.98, H 2.96.

IR (neat) ν : 1667.3 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.32 (s, 1H, H_1); 7.83 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.9$ Hz, H_3); 7.77 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.9$ Hz, H_8); 7.71-7.66 (m, 2H, H_4 and H_5); 7.40 (qd, 2H, $J = 7.0, 1.6$ Hz, H_6 and H_7); 4.29 (s, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192.6 ($\text{C}=\text{O}$), 135.6 (C_{8a}), 132.2 (C_2), 130.8 (C_1), 130.5 (C_{4a}), 129.5 (C_8), 128.8 (C_6), 128.6 (C_4), 127.7 (C_5), 126.9 (C_7), 124.1 (C_3), 2.0 (CH_2) ppm.

1-(9H-Fluoren-2-yl)-2-iodoethanone (25)



Method B. Prepared from 1-(9H-fluoren-2-yl)ethanone (624 mg, 3 mmol); reaction time: 2 h; yield: 972 mg (97%); white solid.

Mp: 162-164 °C

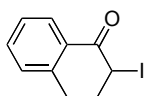
Elemental analysis (%) calcd for $C_{15}H_{11}IO$ (%): C 53.92, H 3.32; found: C 53.94, H 3.26.

IR (neat) ν : 1658.8 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8.21 (d, 1H, J = 0.8 Hz, H_1); 8.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_3); 7.89 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_5 and H_8); 7.65-7.62 (m, 1H, H_4); 7.49-7.39 (m, 2H, H_6 and H_7); 4.45 (s, 2H, CH_2), 4.02 (s, 2H, H_9) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 192.7 (C=O), 147.2 (C_{8a}), 144.6 (C_{9a}), 143.5 (C_{4a}), 140.3 (C_{4b}), 131.8 (C_2), 128.5 (C_6), 128.3 (C_7), 127.1 (C_3), 125.7 (C_1), 125.3 (C_8), 121.0 (C_5), 119.9 (C_4), 36.9 (C_9), 2.0 (CH_2) ppm.

2-Iodo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (46)



Method B. Prepared from α -tetralone (1.168 g, 8 mmol); reaction time: 3 h; yield: 2.154 g (99%).

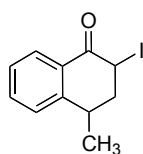
Method C. Prepared from α -tetralone (146 mg, 1 mmol); reaction time: 45 min; yield: 248 mg (91%); yellowish solid.

Mp: 65-68 °C.

IR (neat) ν : 1676.2 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8.13 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, H_8); 7.55 (td, 1H, J = 7.4, 1.5 Hz, H_6); 7.40 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_5); 7.34 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_7); 5.06 (td, 1H, J = 3.7, 0.7 Hz, H_2); 3.25-3.1 (m, 1H, H_4); 2.92 (dt, 1H, J = 17.2, 3.5 Hz, H_4); 2.38-2.27 (m, 1H, H_3); 2.24-2.15 (m, 1H, H_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 191.9 (C=O), 142.7 (C_{4a}), 134.0 (C_6), 129.3 (C_{8a}), 128.7 (C_5 and C_8), 127.0 (C_7), 32.6 (C_3), 30.6 (C_2), 27.8 (C_4) ppm.

2-Iodo-4-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (47)

Method B. Prepared from 4-methyl-1-tetralone (397 mg, 2.5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 694 mg (97%).

Method C. Prepared from 4-methyl-1-tetralone (146 mg, 1 mmol); reaction time: 45 min; yield: 270 mg (94%); yellowish solid.

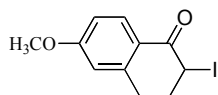
Mp: 68–71 °C

Elemental analysis (%) calcd for $C_{11}H_{11}IO$: C 46.18, H 3.88; found: C 45.89, H 3.73.

IR (neat) ν : 1677.9 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8.15 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H_8); 7.62 (td, 1H, $J = 7.6, 1.4$ Hz, H_6); 7.46 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_5); 7.40 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_7); 5.09 (t, 1H, $J = 3.8$ Hz, H_2); 3.24 (m, 1H, H_4); 2.34 (dt, 1H, $J = 14.9, 4.1$ Hz, H_3); 1.93 (td, 1H, $J = 14.6, 4.1$ Hz, H_3); 1.53 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, C_4-CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 192.2 (C=O), 147.0 (C_{8a}), 134.2 (C_6), 128.8 (C_{4a}), 128.7 (C_8), 126.9 (C_5), 126.7 (C_7), 41.0 (C_3), 31.3 (C_4), 29.7 (C_2), 19.3 (C_4-CH_3) ppm.

2-Iodo-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (48)

Method B. Prepared from 6-methoxy-1-tetralone (492 mg, 2.5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 775 mg (96%).

Method C. Prepared from 6-methoxy-1-tetralone (197 mg, 1 mmol); reaction time: 45 min; yield: 320 mg (99%); yellowish solid.

Mp: 95–99 °C

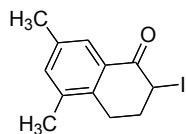
Elemental analysis (%) calcd for $C_{11}H_{11}IO_2$: C 43.73, H 3.67; found: C 44.68, H 3.63.

IR (neat) ν : 1598.0 (C=O), 1261.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.07 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H_8); 6.88 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz, H_7); 6.74 (d, 1H, J = 2.1 Hz, H_5); 4.99 (t, 1H, J = 3.5 Hz, H_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.13 (m, 1H, H_4); 2.84 (dt, 1H, J = 17.1, 3.8 Hz, H_4); 2.28 (dq, 1H, J = 14.9 Hz, 3.7 Hz, H_3); 2.19- 2.05 (m, 1H, H_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 190.8 (C=O), 164.0 (C_6), 145.3 (C_{4a}), 131.1 (C_8), 122.6 (C_{8a}), 113.8 (C_5), 112.4 (C_7), 55.4 (OCH_3), 32.7 (C_3), 30.9 (C_2), 28.2 (C_4) ppm.

2-Iodo-5,7-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (49)



Method B. Prepared from 5,7-dimethyl-1-tetralone (435 mg, 2.5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 720 mg (96%).

Method C. Prepared from 5,7-dimethyl-1-tetralone (174 mg, 1 mmol); reaction time: 45 min; yield: 291 mg (97%); yellowish solid.

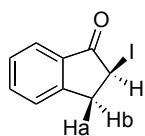
Mp: 95-99 °C

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}$: C 48.02, H 4.37; found: C 47.88, H 4.15.

IR (neat) ν : 1673.1 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.81 (s, 1H, H_8); 7.25 (s, 1H, H_6); 5.00 (t, 1H, J = 3.7 Hz, H_2); 2.84 (dd, 2H, J = 7.7, 3.9 Hz, H_4); 2.35 and 2.33 (2 s, 2 x 3H, 2 CH_3); 2.38-2.27 (m, 1H, H_3); 2.17-2.04 (m, 1H, H_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192.6 (C=O), 138.1 (C_5), 136.5 (C_6), 136.2 (C_{8a}), 136.1 (C_{4a}), 129.0 (C_7), 126.5 (C_8), 31.8 (C_3), 30.4 (C_2), 24.5 (C_4), 20.8 ($\text{C}_7\text{-CH}_3$), 19.4 ($\text{C}_5\text{-CH}_3$) ppm.

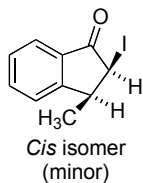
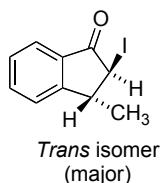
2-Iodo-1-indanone (57)

Prepared from 1-indanone (660 mg, 5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 1.032 g, (80%); yellowish viscous liquid.

IR (neat) ν : 1695.6 (C=O) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H_7); 7.68 (td, 1H, J = 7.5, 1.1 Hz, H_6); 7.47- 7.41 (m, 2H, H_4 and H_5); 4.97 (dd, 1H, J = 7.4, 2.6 Hz, H_2); 3.91 (dd, 1H, J = 18.5, 7.4 Hz, H_{3b}); 3.49 (dd, 1H, J = 18.5, 2.6 Hz, H_{3a}) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201.5 (C=O), 151.2 (C_{3a}), 135.5 (C_5), 132.7 (C_{7a}), 128.1 (C_7), 126.4 (C_4), 124.9 (C_6), 39.4 (C_3), 19.3 (C_2) ppm.

2-Iodo-3-methyl-1-indanone (58)

Prepared from 3-methyl-1-indanone (365 mg, 2.5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 698 mg (94%) corresponding to a *trans/cis* = 85/15 mixture; yellowish viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IO}$: C 44.14, H 3.33; found: C 44.06, H 3.51.

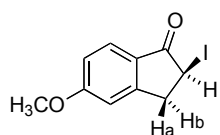
IR (neat) ν : 1713.6 (C=O), 654.0 (C-I) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : *trans* isomer: 7.83 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_7); 7.70 (td, 1H, J = 7.4, 1.2 Hz, H_5); 7.49-7.41 (m, 1H, H_4 and H_6); 4.53 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H_2); 3.73-3.63 (m, 1H, H_3); 1.47 (d, 3H, J = 7.2 Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm. *Cis* isomer: 7.83 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_7); 7.70 (td, 1H, J = 7.4, 1.2 Hz, H_5); 7.49-7.41 (m, 1H, H_4 and H_6); 5.24 (d, 1H, J = 6.5 Hz, H_2); 3.32- 3.27 (m, 1H, H_3); 1.53 (d, 3H, J = 7.0 Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : *trans* isomer: 200.3 (C=O), 156.3 (C_{3a}), 135.7 (C_5), 132.4 (C_{7a}), 128.1 (C_7), 124.9 (C_4), 124.5 (C_6), 46.5 (C_3), 29.4 (C_2), 19.7

(CH₃) ppm. *Cis* isomer: 200.7 (C=O), 155.1 (C_{3a}), 135.4 (C₅), 132.4 (C_{7a}), 128.1 (C₇), 125.0 (C₄), 124.7 (C₆), 36.5 (C₃), 36.2 (C₂), 23.2 (CH₃) ppm.

2-Iodo-5-methoxy-1-indanone (59)



Prepared from 5-methoxy-1-indanone (405 mg, 2.5 mmol); reaction time: 3 h; yield: 698 mg (97%); yellowish solid.

Mp: 123-125 °C.

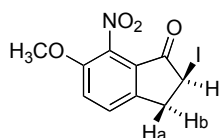
Elemental analysis (%) calcd for C₁₀H₉IO₂: C 41.69, H 3.15; found: C 41.88, H 3.18.

IR (neat) ν : 1695.6 (C=O), 1254.5 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.77 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H₇); 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.2 Hz, H₆); 6.86 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₄); 4.94 (dd, 1H, *J* = 7.4, 2.7 Hz, H₂); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (dd, 1H, *J* = 18.5, 7.4 Hz, H_{3b}); 3.44 (dd, 1H, *J* = 18.5, 2.5 Hz, H_{3a}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 199.7 (C=O), 166.0 (C₅), 154.3 (C_{3a}), 126.6 (C₇), 125.8 (C_{7a}), 116.1 (C₄), 109.5 (C₆), 55.8 (OCH₃), 39.5 (C₃), 20.1 (C₂) ppm.

2-Iodo-6-methoxy-7-nitro-1-indanone (60)



Prepared from 6-methoxy-7-nitro-1-indanone (412 mg, 2 mmol); reaction time: 3 h; yield (646 mg, 97%); yellowish solid.

Mp: 110-113 °C.

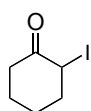
Elemental analysis (%) calcd for C₁₀H₈INO₄: C 36.06, H 2.42, N 4.21; found: C 36.34, H 2.79, N 4.27.

IR (neat) ν : 1717.6 (C=O), 1536.4 and 1375.6 (NO₂), 1265.2 (C-O) cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H_4); 7.46 (d, 1H, H_5); 5.01 (dd, 1H, J = 7.3, 2.5 Hz, H_2); 3.95 (s, 3H, OCH_3); 3.90 (dd, 1H, J = 18.3, 7.3 Hz, H_{3b}); 3.45 (dd, 1H, J = 18.3, 2.5 Hz, H_{3a}) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 196.4 ($\text{C}=\text{O}$), 150.1 (C_6), 143.2 (C_{3a}), 134.9 (C_7), 129.2 (C_4), 124.4 (C_{7a}), 120.7 (C_5), 57.3 (OCH_3), 36.6 (C_3), 18.5 (C_2) ppm.

2-Iodocyclohexanone (64)



Method C. Prepared from cyclohexanone (98 mg, 1 mmol); reaction time: 15 min; yield: 150 mg (67%); reddish oil.

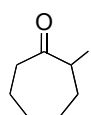
IR (neat) ν : 1708.0 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.73-4.69 (m, 1H, H_2); 3.31-3.17 (m, 1H, H_6); 2.42-2.28 and 2.27-2.09 (2m, 3H, H_3 and H_6); 2.08-1.91 and 1.87-1.68 (2m, 4H, H_4 and H_5) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204.8 ($\text{C}=\text{O}$), 37.2 (C_6), 36.3 (C_3), 32.4 (C_2), 26.6 (C_4), 22.4 (C_5) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸⁵

2-Iodocycloheptanone (65)



Method C. Prepared from cycloheptanone (112 mg, 1 mmol); reaction time: 45 min; yield: 149 mg (63%); reddish oil.

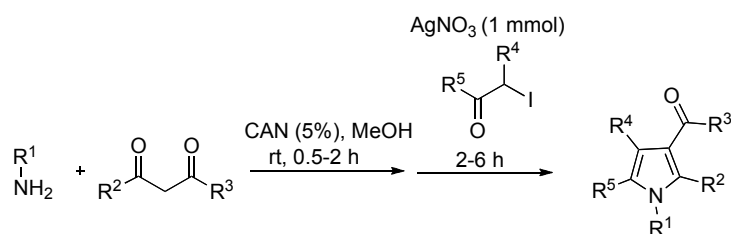
IR (neat) ν : 1701.0 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.59 (dd, 1H, J = 10.5, 5.5 Hz, H_2); 3.01-2.91 (m, 1H, H_7); 2.49-2.33 (m, 2H, H_3 , H_7); 2.17-1.96 (m, 2H, H_3 , H_6); 1.93-1.84 (m, 2H, H_4 , H_6); 1.67-1.43 (m, 2H, H_5); 1.34-1.12 (m, 1H, H_4) ppm.

¹⁸⁵ Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1494.

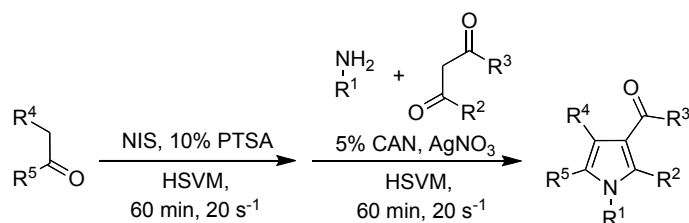
¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 207.8 (C=O), 38.2 (C₇), 35.6 (C₃), 31.9 (C₂), 30.1 (C₅), 28.8 (C₄), 25.4 (C₆) ppm. These data are consistent with those described in the literature.¹⁸⁶

¹⁸⁶ Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 421.

Preparation of pyrroles 2,5,7, 26-44 and 67-75**Method A:**

Cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) (5% mmol) and the corresponding β -dicarbonyl compound (1 mmol) were added to a solution of the suitable amine (1-1.3 mmol) in methanol (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5-2h. Then, silver nitrate (1 mmol) was added and when no suspension was observed, the appropriate iodide derivative (1 mmol) was added and the reaction was stirred for 2-6 h. The suspension obtained was filtered and methanol was evaporated. The crude residue was dissolved in dichloromethane (10 mL) and was washed with water (2 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated *in vacuo*. Purification was achieved through silica gel column chromatography, using the adequate mixture of petroleum ether-ethyl acetate as eluent.

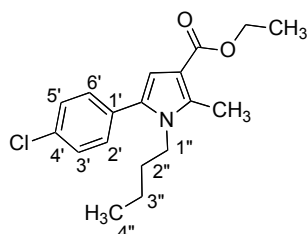
Compounds **41-44** were prepared from commercially available ethyl 3-amino-2-butenate (1.5 mmol), following the general procedure.

Method B:

The suitable ketone (1 mmol), *N*-iodosuccinimide (NIS, 225 mg, 1 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid (18 mg, 10% mmol) were added to a ball mill vessel, along with a zirconium oxide ball. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 s⁻¹ for 60 min. Then, a mixture of the corresponding amine (1.95 mmol), the suitable β-dicarbonyl compound (1.5 mmol) and cerium(IV) ammonium nitrate (CAN, 27 mg, 5% mmol), previously stirred at room temperature during 30 min, and silver nitrate (169 mg, 1 mmol) were added to the vessel. The reaction was subjected to the vibratory movement at the same frequency for 60 min. Then, the reaction vessel was cleansed with ethyl acetate and the suspension was filtered to remove silver iodide precipitate. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture afforded the desired pyrroles.

Compounds **31**, **32**, **70**, **71** and **72** were prepared from the corresponding isolated α-iodoketones (1 mmol) and following the general procedure.

Compounds **41-44** were prepared from commercially available ethyl 3-amino-2-butenate (1.5 mmol), following the general procedure.

Ethyl 1-butyl-5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (2)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 1-(*p*-chlorophenyl)-2-iodo-1-ethanone **17** (280 mg, 1 mmol); reaction time: 4 h; yield: 220 mg (69%).

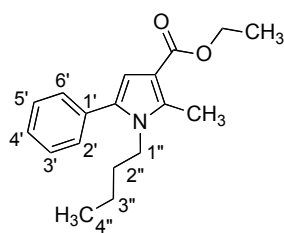
Method B. Prepared from *p*-chloroacetophenone (154 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); yield: 252 mg (79%); yellowish viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for C₁₈H₂₂ClNO₂: C 67.60, H 6.93, N 4.38; found: C 67.36, H 6.74, N 4.12.

IR (neat) ν : 1698.2 (C=O), 1246.2 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.43-7.28 (m, 4H, Ph); 6.56 (s, 1H, H₄); 4.31 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.91-3.84 (m, 2H, H_{1''}); 2.64 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.55-1.48 (m, 2H, H_{2''}); 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.19 (sext, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_{3''}); 0.83 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.4 (C=O), 136.6 (C₂), 133.4 (C₅), 132.0 (C_{4'}), 131.6 (C_{1'}), 130.5 (C_{2'} and C_{6'}), 128.6 (C_{3'} and C_{5'}), 112.0 (C₃), 110.1 (C₄), 59.3 (OCH₂CH₃), 43.9 (C_{1''}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.5 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl-1-butyl-2-methyl -5-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (5)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenyl-1-ethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 2 h; yield: 205 mg (72%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg,

1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); yield: 242 mg (85%); light orange solid.

Mp: 49-53 °C.

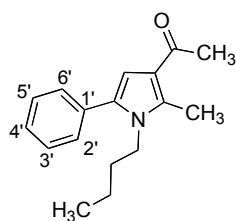
Elemental analysis (%) calcd for $C_{18}H_{23}NO_2$: C 75.76, H 8.12, N 4.91; found: C 75.55, H 7.85, N 4.78.

IR (neat) ν : 1699.4 (C=O), 1243.3 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.48-7.34 (m, 5H, Ph); 6.58 (s, 1H, H_4); 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.93- 3.87 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.65 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.60-1.48 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.19 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz, $H_{3''}$); 0.82 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 136.3 (C_2), 133.4 (C_5), 133.1 ($C_{1'}$), 129.3 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 128.4 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 127.4 ($C_{4'}$), 111.8 (C_3), 109.6 (C_4), 59.2 (OCH_2CH_3), 43.8 ($C_{1''}$), 32.7 ($C_{2''}$), 19.7 ($C_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.5 ($C_{4''}$), 11.5 (C_2-CH_3) ppm.

1-(1-Butyl-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-yl)ethanone (7)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), pentane-2,4-dione (100 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenyl-1-ethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 4 h; yield: 194 mg (76%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and pentane-2,4-dione (150 mg, 1.5 mmol); yield: 207 mg (81%); yellow oil.

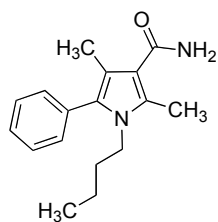
Elemental analysis (%) calcd for $C_{17}H_{21}NO$: C 79.96, H 8.29, N 5.49; found: C 79.77, H 7.93, N 5.32.

IR (neat) ν : 1650.7 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.49-7.35 (m, 5H, Ph); 6.50 (s, 1H, H_4); 3.90 (m, 2H, $\text{H}_{1''}$); 2.57 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.38 (s, 3H, COCH_3); 1.55 (m, 2H, $\text{H}_{2''}$); 1.20 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$); 0.82 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 195.1 (C=O), 135.9 (C_2), 133.2 (C_5), 132.9 ($\text{C}_{1'}$), 129.4 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 128.5 ($\text{C}_{4'}$), 127.6 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 120.8 (C_3), 110.9 (C_4), 43.6 ($\text{C}_{1''}$), 32.6 ($\text{C}_{2''}$), 28.5 (COCH_3), 19.7 ($\text{C}_{3''}$), 13.5 ($\text{C}_{4''}$), 12.1 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

1-Butyl-2,4-dimethyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (26)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), acetoacetamide (100 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenyl-1-propanone **19** (260 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 129 mg (43%).

Method B. Prepared from 1-phenyl-1-propanone (134 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and acetoacetamide (151 mg, 1.5 mmol); yield: 176 mg (65%); white solid.

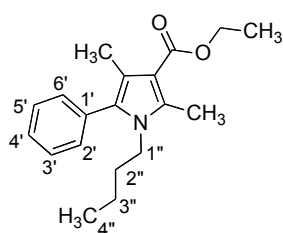
Mp: 170- 173 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C 75.52, H 8.20, N 10.36; found: C 75.05, H 7.99, N 10.10.

IR (neat) $\nu = 3373.5$, 3173.1 (NH_2), 1639.5 (C=O), 1612.4 (N-C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) $\delta = 7.49$ -7.35 (m, 3H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ and H_5); 7.27 (d, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 5.75 (br s, 2H, NH_2); 3.76-3.69 (m, 2H, $\text{H}_{1''}$); 2.58 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.13 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$); 1.51-1.38 (m, 2H, $\text{H}_{2''}$); 1.20-1.06 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$); 0.77 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) $\delta = 169.0$ (C=O), 133.1 (C_2), 132.4 (C_5), 131.1 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 130.9 ($\text{C}_{1'}$), 128.4 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 127.7 ($\text{C}_{4'}$), 114.1 (C_3), 114.0 (C_4), 43.9 ($\text{C}_{1''}$), 32.9 ($\text{C}_{2''}$), 19.7 ($\text{C}_{3''}$), 13.5 ($\text{C}_{4''}$), 11.9 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$), 11.6 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1-butyl-2,4-dimethyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (27)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenyl-1-propanone **19** (260 mg, 1 mmol); reaction time: 15 min at 80°C; yield: 138 mg (46%).

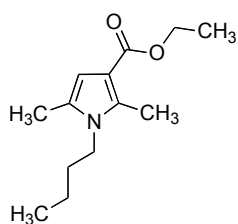
Method B. Prepared from propiophenone (134 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 233 mg (78%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{19}H_{25}NO_2$: C 76.22, H 8.42, N 4.68; found: C 75.94, H 8.75, N 4.38.

IR (neat) ν : 1692.7 (C=O), 1253.1 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.43-7.23 (m, 5H, Ph); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.75- 3.68 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.57 (s, 3H, C_2-CH_3); .2.11 (s, 3H, C_4-CH_3); 1.46-1.36 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.11 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz, $H_{3''}$); 0.74 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.5 (C=O), 135.3 (C_2), 132.5 (C_5), 131.1 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 130.7 ($C_{1'}$), 128.2 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 127.5 ($C_{4'}$), 117.8 (C_3), 110.9 (C_4), 59.0 (OCH_2CH_3), 43.7 ($C_{1''}$), 32.7 ($C_{2''}$), 19.7 ($C_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.4 ($C_{4''}$), 11.8 (C_2-CH_3 and C_4-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl -2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (28)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 1-iodo-2-propanone **20** (184 mg, 1 mmol); reaction time: 2.5 h; yield: 152 mg (68%); yellowish viscous liquid.

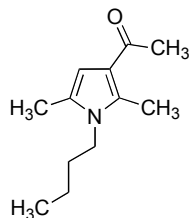
Elemental analysis (%) calcd for $C_{13}H_{21}NO_2$: C 69.92, H 9.48, N 6.27; found: C 69.64, H 9.34, N 6.25.

IR (neat) ν : 1695.5 (C=O), 1228.5 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 6.27 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, H_4); 4.27 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.80-3.74 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.54 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.22 (s, 3H, C_5-CH_3); 1.65-1.55 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.44-1.36 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.98 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 134.9 (C_2), 127.2 (C_5), 110.5 (C_3), 107.3 (C_4), 59.0 (OCH_2CH_3), 43.4 ($C_{1'}$), 32.6 ($C_{2'}$), 20.0 ($C_{3'}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.7 ($C_{4'}$), 12.2 (C_5-CH_3), 11.3 (C_2-CH_3) ppm.

1-(1-Butyl-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (29)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), pentane-2,4-dione (100 mg, 1 mmol) and 1-iodo-2-propanone **20** (184 mg, 1 mmol); reaction time: 4 h; yield: 135 mg (70%); orange solid.

Mp: 39-41 °C.

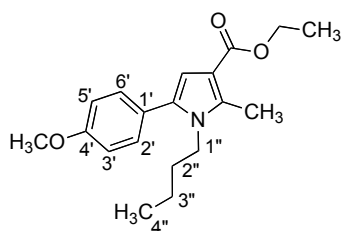
Elemental analysis (%) calcd for $C_{12}H_{19}NO$: C 74.57, H 9.91, N 7.25; found: C 74.30, H 9.67, N 7.12.

IR (neat) ν : 1646.9 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ = 6.23 (s, 1H, H_4); 3.78 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.57 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.38 (s, 3H, $COCH_3$); 2.24 (s, 3H, C_5-CH_3), 1.61 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.40 (sext, 2H, $J = 9.0$ Hz, $H_{3'}$); 0.82 (t, 3H, $J = 9.0$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ = 195.2 (C=O), 134.7 (C_2), 127.3 (C_5), 120.1 (C_3), 108.2 (C_4), 43.3 ($C_{1'}$), 32.6 ($C_{2'}$), 28.4 ($COCH_3$), 20.1 ($C_{3'}$), 13.8 ($C_{4'}$), 12.2 (C_5-CH_3) 11.9(C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (30)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-(*p*-methoxyphenyl) ethanone **18** (276 mg, 1 mmol); reaction time: 2 h; yield: 236 mg (75%).

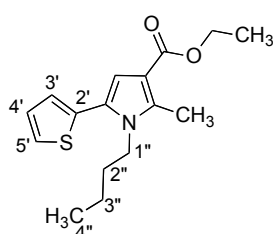
Method B. Prepared from 1-(*p*-methoxyphenyl)ethanone (149 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 252 mg (80%); yellowish viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for C₁₉H₂₅NO₃: C 72.35, H 7.99, N 4.44; found: C 72.34, H 7.99, N 4.50.

IR (neat) ν : 1697.6 (C=O), 1249.8 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.30 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 6.96 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{2'} and H_{6'}); 6.52 (s, 1H, H₄); 4.31 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.87-3.82 (m, 2H, H_{1''}); 2.64 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.56-1.47 (m, 2H, H_{2''}); 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.19 (sext, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_{3''}); 0.83 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 159.0 (C_{4'}), 135.9 (C₂), 133.1 (C₅), 130.7 (C_{3'} and C_{5'}), 125.5 (C_{1'}), 113.7 (C_{2'} and C_{6'}), 111.5 (C₃), 109.1 (C₄), 59.2 (O-CH₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 43.8 (C_{1''}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.5 (O-CH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.5 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (31)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-(2-thienyl)-1-ethanone **22** (252 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 218 mg (75%).

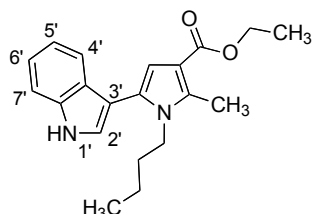
Method B. Prepared from 2-iodo-1-(2-thienyl)-1-ethanone **22** (252 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); reaction time: 1 h; 282 mg (97%); yellowish viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{16}H_{21}NO_2S$: C 65.95, H 7.26, N 4.81, S 11.00; found: C 65.74, H 7.06, N 4.69, S 10.80.

IR (neat) ν : 1698.3 (C=O), 1241.4 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.35 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.2$ Hz, $H_{5'}$); 7.10 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, $H_{4'}$); 7.04 (dd, 1H, $J = 3.5, 1.2$ Hz, $H_{3'}$); 6.70 (s, 1H, H_4); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.98-3.92 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.63 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.70-1.57 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.38-1.23 (m, 2H, $H_{3''}$); 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.4 (C=O), 136.9 (C_2), 134.0 ($C_{2'}$), 127.2 ($C_{4'}$), 126.5 ($C_{5'}$), 125.6 ($C_{3'}$), 125.3 (C_5), 111.9 (C_3), 111.5 (C_4), 59.3 (OCH_2CH_3), 44.1 ($C_{1''}$), 32.9 ($C_{2''}$), 19.8 ($C_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.6 ($C_{4''}$), 11.5 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-5-(3-indolyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (32)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 1-(3-indolyl)-2-iodoethanone **23** (285 mg, 1 mmol); reaction time: 6 h; yield: 195 mg (60%).

Method B. Prepared from 1-(3-indolyl)-2-iodoethanone **23** (285 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); reaction time: 1 h; yield: 243 mg (75%); yellowish solid.

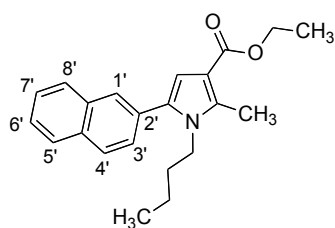
Mp: 87-91°C.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₀H₂₄N₂O₂: C 74.04, H 7.46, N 8.64; found: C 73.89, H 7.29, N 8.41.

IR (neat) ν : 3318.6 (N-H), 1672.9 (C=O), 1244.9 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.33 (br s, 1H, NH); 7.59 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{4'}); 7.46 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{7'}); 7.27 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{6'}); 7.24 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H_{2'}); 7.18 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{5'}); 6.65 (s, 1H, H₄); 4.32 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.91-3.85 (m, 2H, H_{1''}); 2.67 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.58-1.46 (m, 2H, H_{2''}); 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.15 (sext, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_{3''}); 0.76 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.8 (C=O), 135.9 (C₂), 135.7 (C_{7'a}), 127.7 (C_{3'a}), 125.6 (C₅), 123.7 (C_{2'}), 122.5 (C_{5'}), 120.3 (C_{6'}), 119.8 (C_{4'}), 111.7 (C₃), 111.2 (C_{7'}), 110.4 (C₄), 108.9 (C_{3'}), 59.2 (OCH₂CH₃), 44.0 (C_{1''}), 32.9 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.6 (OCH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.7 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-5-(2-naphtyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (33)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-(2-naphtyl)ethanone **24** (296, 1mmol); reaction time: 5 h; yield: 291 mg (87%).

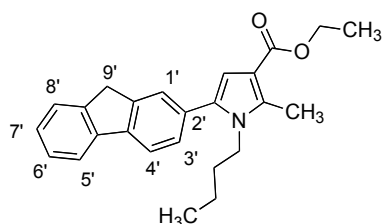
Method B. Prepared from 1-(2-naphtyl)ethanone (169 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 324 mg (97%); yellow viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{22}H_{25}NO_2$: C 78.77, H 7.51, N 4.18; found: C 78.43, H 7.71, N 4.05.

IR (neat) ν : 1697.9 (C=O), 1232.0 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.92-7.86 (m, 4H, $H_{5'}$, $H_{6'}$, $H_{7'}$ and $H_{8'}$); 7.56-7.51 (m, 3H, $H_{1'}$, $H_{2'}$ and $H_{4'}$); 6.71 (s, 1H, H_4); 4.35 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.01-3.95 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.70 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.58 (q, 2H, J = 7.2 Hz, $H_{2''}$); 1.41(t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 1.20 (sext, 2H, J = 7.2 Hz, $H_{3''}$); 0.82 (t, 3H, J = 7.2 Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 136.6 (C_2), 133.3 ($C_{8'a}$), 133.2 ($C_{2'}$), 132.4 ($C_{4'a}$), 130.5 (C_5), 128.0 ($C_{5'}$ and $C_{8'}$), 127.9 ($C_{1'}$), 127.7 ($C_{4'}$), 127.3 ($C_{3'}$), 126.3 ($C_{6'}$), 126.1 ($C_{7'}$), 112.0 (C_3), 110.2 (C_4), 59.3 (OCH_2CH_3), 44.0 ($C_{1''}$), 32.7 ($C_{2''}$), 19.7 ($C_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.5 ($C_{4''}$), 11.6 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-5-(9H-fluoren-2-yl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (34)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-(9H-fluoren-2-yl)ethanone **25** (334 mg, 1mmol); reaction

time: 5 h; yield: 265 mg (71%).

Method B. Prepared from 1(9H-fluoren-2-yl) ethanone (208 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 362 mg (97%); white solid.

Mp: 68-70 °C.

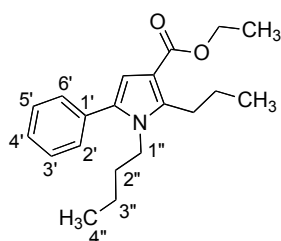
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₇NO₂: C 80.40, H 7.29, N 3.75; found: C 80.26, H 7.25, N 3.76.

IR (neat) ν : 1697.7 (C=O), 1229.3 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.84 (d, 2H, J = 7.8 Hz, H_{4'} and H_{5'}); 7.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H_{8'}); 7.55 (s, 1H, H_{1'}); 7.46-7.32 (m, 3H, H_{3'}, H_{6'} and H_{7'}); 6.62 (s, 1H, H₄); 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.97 (s, 2H, H_{9'}); 3.97-3.91 (m, 2H, H_{1''}); 2.66 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.56 (q, 2H, J = 7.3 Hz, H_{2''}); 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.20 (sext, 2H, J = 7.3 Hz, H_{3''}); 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 143.4 (C_{8'a}), 143.3 (C_{9'a}), 141.2 (C_{4'a}), 141.0 (C_{4'b}), 136.4 (C₂), 133.8 (C₅), 131.6 (C_{2'}), 128.0 (C_{3'}), 126.8 (C_{6'} and C_{7'}), 126.0 (C_{1'}), 125.1 (C_{8'}), 119.9 (C_{5'}), 119.7 (C_{4'}), 111.9 (C₃), 109.7 (C₄), 59.3 (OCH₂CH₃), 43.9 (C_{1''}), 36.9 (C_{9'}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.6 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-butyl-5-phenyl-2-propyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (35)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl 3-oxohexanoate (158 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenyl-1-ethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 189 mg (60%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg,

1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl 3-oxohexanoate (237 mg, 1.5 mmol); 252 mg (80%); yellow viscous liquid.

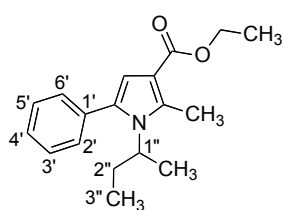
Elemental analysis (%) calcd for $C_{20}H_{27}NO_2$: C 76.55, H 9.48, N 4.25; found: C 76.21, H 9.28, N 4.31.

IR (neat) ν : 1698.8 (C=O), 1242.2 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.47-7.33 (m, 5H, Ph); 6.58 (s, 1H, H_4); 4.3 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.94-3.87 (m, 2H, $H_{1''}$); 3.02-2.96 (m, 2H, $C_2-CH_2CH_2CH_3$); 1.78-1.65 (m, 2H, $C_2-CH_2CH_2CH_3$); 1.57-1.43 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.22-1.13 (m, 2H, $H_{3''}$); 1.07 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $C_2-CH_2CH_2CH_3$); 0.80 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 141.1 (C_2), 133.3 (C_5), 133.2 ($C_{1'}$), 129.3 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 128.4 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 127.4 ($C_{4'}$), 111.5 (C_3), 110.0 (C_4), 59.2 (OCH_2CH_3), 43.9 ($C_{1''}$), 33.3 ($C_{2''}$), 27.7 ($C_2-CH_2CH_2CH_3$), 23.6 ($C_2-CH_2CH_2CH_3$), 19.8 ($C_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 14.3 ($C_2-CH_2CH_2CH_3$), 13.5 ($C_{4''}$) ppm.

Ethyl 1-*sec*-butyl-5-phenyl-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (36)



Method A. Prepared from *sec*-butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenyl-1-ethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 174 mg (61%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), *sec*-butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 265 mg (93%); yellow viscous liquid.

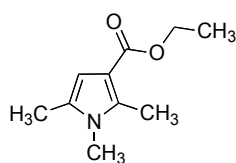
Elemental analysis (%) calcd for $C_{18}H_{23}NO_2$: C 75.76, H 8.12, N 4.91; found: C 75.08, H 7.94, N 4.80.

IR (neat) ν : 1698.6 (C=O), 1242.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.42-7.31 (m, 5H, Ph); 6.51 (s, 1H, H_4); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.28-4.19 (m, 1H, $\text{H}_{1''}$); 2.74 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.98-1.86 (m, 1H, $\text{H}_{2''}$); 1.76-1.63 (m, 1H, $\text{H}_{2''}$); 1.51 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-CH}_3$); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.70 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{3''}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.8 (C=O), 136.1 (C_2), 134.7 (C_5), 134.0 ($\text{C}_{1'}$), 130.1 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 128.2 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 127.5 ($\text{C}_{4'}$), 112.3 (C_3), 109.8 (C_4), 59.2 (OCH_2CH_3), 54.5 ($\text{C}_{1''}$), 28.9 ($\text{C}_{2''}$), 20.7 ($\text{C}_{1''}\text{-CH}_3$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.0 ($\text{C}_{3''}$), 11.0 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1,2,5-trimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**37**)



Method A. Prepared from methylamine (92 mg de solution of 33% in ethanol, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 1-iodo-2-propanone **20** (184 mg, 1 mmol); reaction time: 4 h; yield: 118 mg (65%); yellow solid.

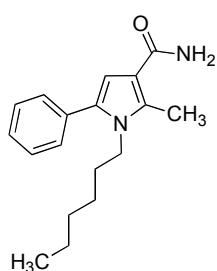
Mp: 39-42°C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C 66.27, H 8.34, N 7.73; found: C 66.02, H 8.06, N 7.50.

IR (neat) ν : 1694.2 (C=O), 1223.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6.26 (s, 1H, H_4); 4.25 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, OCH_2CH_3); 3.40 (s, 3H, NCH_3); 2.51 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.20 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 1.34 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 135.4 (C_2), 127.7 (C_5), 110.3 (C_3), 106.9 (C_4), 59.0 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 30.1 (NCH_3), 14.5 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 12.2 ($\text{C}_5\text{-CH}_3$), 11.4 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

1-Hexyl-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (38)

Method A. Prepared from hexylamine (131 mg, 1.3 mmol), acetoacetamide (100 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenylethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 150 mg (53%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and acetoacetamide (151 mg, 1.5 mmol); yield: 255 mg (90%); white solid.

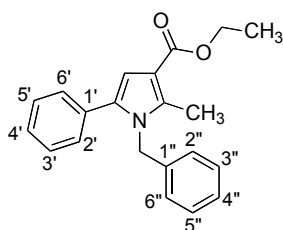
Mp: 126-129 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{18}H_{24}N_2O$: C 76.02, H 8.51, N 9.85; found: C 75.25, H 8.19, N 9.67.

IR (neat) ν : 3403.4, 3195.7 (NH_2), 1637.7 ($C=O$), 1600.5 ($N-C=O$), cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.44-7.33 (m, 5H, C_5 -Ph); 6.27 (s, 1H, H_4); 5.71 (br s, 2H, NH_2); 3.90-3.83 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.66 (s, 3H, C_2 - CH_3); 1.58-1.51 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.25-1.15 (m, 6H, $H_{3''}$, $H_{4''}$ and $H_{5''}$); 0.84 (t, 3H, J = 7.0 Hz, $H_{6''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 168.1 ($C=O$), 134.9 (C_2), 133.3 (C_5), 133.0 ($C_{1'}$), 129.4 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 128.4 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 127.4 ($C_{4'}$), 113.6 (C_3), 107.1 (C_4), 43.9 ($C_{1''}$), 31.0 ($C_{2''}$), 30.5 ($C_{3''}$), 26.1 ($C_{4''}$), 22.3 ($C_{5''}$), 13.8 ($C_{6''}$), 11.4 (C_2 - CH_3) ppm.

Ethyl 1-benzyl-5-phenyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (39)

Method A. Prepared from benzylamine (107 mg, 1 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenylethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 182 mg (57%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg,

1 mmol), benzylamine (161 mg, 1.5 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 217 mg (68%); yellowish viscous liquid

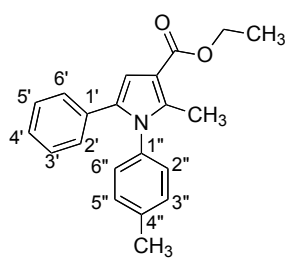
Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{21}NO_2$: C 78.97, H 6.63, N 4.39; found: C 78.65, H 6.84, N 4.15.

IR (neat) ν : 1698.0 (C=O), 1240.5 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.34-7.28 (m, 8H, C_5 -Ph, $H_{3''}$, $H_{4''}$ and $H_{5''}$); 6.95 (dd, 2H, $H_{2''}$ and $H_{6''}$); 6.72 (s, 1H, H_4); 4.33 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 5.17 (s, 2H, CH_2 -Ph); 2.49 (s, 3H, CH_3); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 137.6 (C_2), 137.0 ($C_{1''}$), 134.2 (C_5), 132.5 ($C_{1'}$), 129.0 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 128.8 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 128.4 ($C_{3''}$ and $C_{5''}$), 127.5 ($C_{4'}$), 127.3 ($C_{4''}$), 125.5 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 112.5 (C_3), 109.8 (C_4), 59.4 (OCH_2CH_3), 41.7 (CH_2Ph), 14.5 ($O-CH_2CH_3$), 11.6 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 2-methyl-5-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (40)



Method A. Prepared from *p*-toluidine (108 mg, 1 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenylethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 191 mg (60%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), *p*-toluidine (162 mg, 1.5 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 270 mg (85%); yellowish solid.

Mp: 95-98 °C.

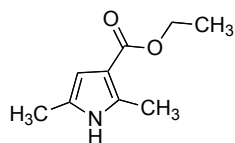
Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{21}NO_2$: C 78.97, H 6.63, N 4.39; found: C 78.59, H 6.84, N 4.11.

IR (neat) ν : 1703.1 (C=O), 1226.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.29-7.15 (m, 5H, Ph); 7.11-7.03 (m, 4H, H_2'' , H_3'' , H_5'' and H_6''); 6.83 (s, 1H, H_4); 4.36 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.43 (s, 3H, $\text{C}_4''\text{-CH}_3$); 2.41 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 138.1 (C_2 and $\text{C}_{1''}$), 135.4 (C_4''), 133.5 (C_5), 132.4 ($\text{C}_{1'}$), 129.8 ($\text{C}_{3''}$ and $\text{C}_{5''}$), 128.1 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 128.0 (C_2' and $\text{C}_{6'}$, C_2'' and $\text{C}_{6''}$), 126.4 (C_4'), 112.6 (C_3), 109.8 (C_4), 59.5 (O- CH_2CH_3), 121. (Ph- CH_3) 14.5 (O- CH_2CH_3), 12.5 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (**41**)



Method A. Prepared from ethyl 3-amino-2-butenate (129 mg, 1 mmol) and 1-iodo-2-propanone **20** (184 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 110 mg (66%); reddish solid.

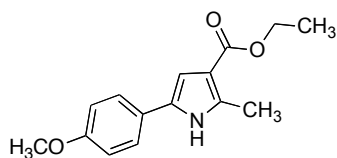
Mp: 108-112 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C 64.65, H 7.48, N 8.38; found: C 64.38, H 7.55, N 8.26.

IR (neat) ν : 1666.2 (C=O), 1219.1 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.09 (br s, 1H, NH); 6.23 (s, 1H, H_4); 4.28 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.51 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.22 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 134.2 (C_2), 125.7 (C_5), 111.6 (C_3), 107.5 (C_4), 59.3 (OCH_2CH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.1 ($\text{C}_5\text{-CH}_3$), 12.6 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 2-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (42)

Method A. Prepared from ethyl 3-amino-2-butenate (129 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-(*p*-methoxyphenyl)-1-ethanone **18** (276 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 194 mg (75%).

Method B. Prepared from 1-(*p*-methoxyphenyl) ethanone (149 mg, 1 mmol) and ethyl 3-amino-2-butenate (194 mg, 1.5 mmol); 215 mg (83%); gray solid.

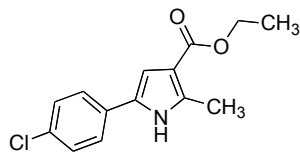
Mp: 141-145 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₁₅H₁₇NO₃: C 69.48, H 6.61, N 5.40; found: C 69.15, H 6.63, N 5.16.

IR (neat) ν : 3308.5 (N-H), 1669.9 (C=O), 1250.6 and 1234.9 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.58 (br s, 1H, NH); 7.41 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{2'} and H_{6'}); 6.74 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H₄); 4.32 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 2.59 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃ 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 158.4 (C_{4'}), 135.6 (C₂), 130.0 (C₅), 125.1 (C_{3'} and C_{5'}), 124.8 (C_{1'}), 114.3 (C_{2'} and C_{6'}), 113.1 (C₃), 106.1 (C₄), 59.4 (OCH₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.3 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (43)

Method A. Prepared from ethyl 3-amino-2-butenate (129 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-(*p*-chlorophenyl)ethanone **17** (280 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 195 mg (74%).

Method B. Prepared from 1-(*p*-chlorophenyl)-ethanone (154 mg, 1 mmol) and ethyl-3-amino-2-butenolate (194 mg, 1.5 mmol); 158 mg (60%); white solid.

Mp: 155-157 °C.

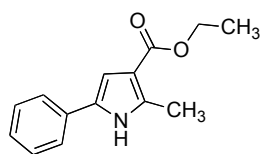
Elemental analysis (%) calcd for C₁₄H₁₄ClNO₂: C 63.76, H 5.35, N 5.31; found: C 63.39, H 5.40, N 5.30.

IR (neat) ν : 3321.8 (N-H), 1672.1 (C=O), 1235.2 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.69 (br s, 1H, NH); 7.43-7.33 (m, 4H, Ph); 6.85 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H₄); 4.32 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.61 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.39 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.5 (C=O), 136.6 (C₂), 132.1 (C_{4'}), 130.3 (C_{1'}), 129.1 (C_{3'} and C_{5'}), 128.9 (C₅), 124.8 (C_{2'} and C_{6'}), 113.5 (C₃), 107.8 (C₄), 59.7 (OCH₂CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.4 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 2-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**44**)



Method A. Prepared from ethyl 3-amino-2-butenolate (129 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-phenylethanone **4** (246 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 142 mg (62%).

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol) and ethyl-3-amino-2-butenolate (194 mg, 1.5 mmol); 188 mg (82%); gray solid.

Mp: 100-104°C.

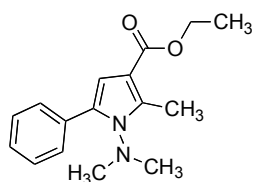
Elemental analysis (%) calcd for C₁₄H₁₅NO₂: C 73.34, H 6.59, N 6.11; found: C 73.11, H 6.30, N 5.77.

IR (neat) ν : 1669.1 (C=O), 1237.8 (C-O) cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.54 (br s, 1H, NH); 7.47-7.33 (m, 5H, Ph); 6.87 (d, 1H, $J = 2.9$, Hz, H_4); 4.33 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.62 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.5 (C=O), 136.1 (C_2), 131.8 (C_5), 129.9 ($\text{C}_{1'}$), 128.9 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 126.5 ($\text{C}_{4'}$), 123.6 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 113.4 (C_3), 107.3 (C_4), 59.5 (OCH_2CH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.4 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1-dimethylamino-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (66)



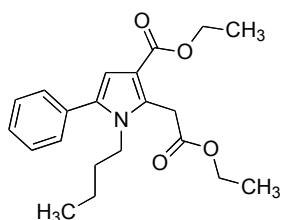
Method B. Prepared from acetophenone (120mg, 1mmol), *N,N*-dimethylhydrazine (90 mg, 1.5 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); yield: 163 mg (60%); reddish oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C 70.56, H 7.40, N 10.29; found: C 70.96, H 7.45, N 10.19.

IR (neat) ν : 1695.8 (C=O), 1241.8 (C-O) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.52 (dd, 2H, $J = 8.3, 1.8$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.43-7.32 (m, 3H $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ and $\text{H}_{5'}$); 6.53 (s, 1H, H_4); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.95 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.71 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 137.3 (C_2), 132.7 (C_5 and $\text{C}_{1'}$), 129.0 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 127.8 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 127.0 ($\text{C}_{4'}$), 110.3 (C_3), 107.4 (C_4), 59.3 (OCH_2CH_3), 45.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 14.5 (OCH_2CH_3), 12.1 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Diethyl 1-butyl-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (67)

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and diethyl 3-oxopentanedioate (303 mg, 1.5 mmol); yield: 218 mg (61%); white solid.

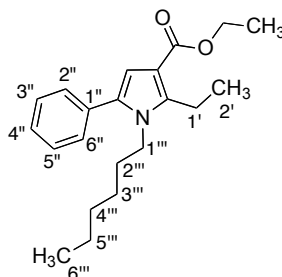
Mp: 55-58 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{27}NO_4$: C, 70.56; H, 7.61; N, 3.92; found: C 70.28, H 7.35, N 4.06.

IR (neat) ν = 1738.3 and 1698.2 (C=O), 1246.7 and 1222.8 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.47-7.34 (m, 5H, Ph); 6.61 (s, 1H, H₄); 4.28 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.18 (s, 2H, CH_2CO_2Et), 3.93-3.87 (m, 2H, H_{1''}); 1.55-1.43 (m, 2H, H_{2''}); 1.23-1.08 (m, 2H, H_{3''}); 1.35 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_{4''}) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 170.1 ($CH_2-C=O$), 165.1 ($C_3-C=O$), 134.3 (C_2), 133.0 ($C_{1'}$), 131.6 (C_5), 129.4 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 128.4 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 127.6 ($C_{4'}$), 113.5 (C_3), 110.1 (C_4), 61.1 (OCH_2CH_3), 59.5 (OCH_2CH_3), 44.2 ($C_{1''}$), 32.9 ($C_{2''}$), 31.6 (CH_2-CO_2Et), 19.7 ($C_{3''}$), 14.4 (OCH_2CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 13.4 ($C_{4''}$) ppm.

Ethyl 2-ethyl-1-hexyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (68)

Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and ethyl 3-oxopentanoate (216 mg, 1.5 mmol); yield: 229 mg (70%); yellow oil.

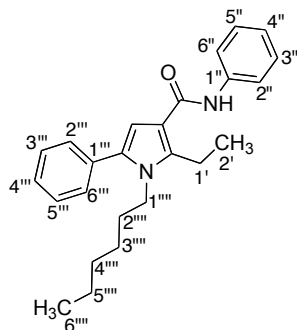
Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{29}NO_2$: C 77.02, H 8.93, N 4.28; found: C 77.32, H 8.83, N 4.22.

IR (neat) ν : 1698.8 (C=O), 1241.9 (C-O) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.45-7.31 (m, 5H, $\text{C}_5\text{-Ph}$); 6.55 (s, 1H, H_4); 4.29 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.90-3.84 (m, 2H, $\text{H}_{1''''}$); 3.04 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 1.60-1.42 (m, 2H, $\text{H}_{2''''}$); 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.27 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{2'}$); 1.20-1.01 (m, 6H, $\text{H}_{3''''}$, $\text{H}_{4''''}$ and $\text{H}_{5''''}$); 0.81 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{6''''}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 142.3 (C_2), 133.3 (C_5), 133.2 ($\text{C}_{1''}$), 128.4 ($\text{C}_{3''}$ and $\text{C}_{5''}$), 125.3 ($\text{C}_{2''}$ and $\text{C}_{6''}$), 127.4 ($\text{C}_{4''}$), 111.1 (C_3), 110.0 (C_4), 59.2 (OCH_2CH_3), 44.0 ($\text{C}_{1''''}$), 31.2 ($\text{C}_{2''''}$), 31.1 ($\text{C}_{3''''}$), 26.2 ($\text{C}_{4''''}$), 22.3 ($\text{C}_{5''''}$), 19.0 ($\text{C}_{1'}$), 14.5 ($\text{C}_{2'}$ and OCH_2CH_3), 13.9 ($\text{C}_{6''''}$) ppm.

***N*-phenyl-2-ethyl-1-hexyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (69)**



Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and *N*-phenyl-3-oxopentanamide **96** (287 mg, 1.5 mmol); yield: 206 mg (69%); white solid.

Mp: 96-99 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: C

80.17, H 8.07, N 7.48; found: C 79.96, H 7.89, N 7.61.

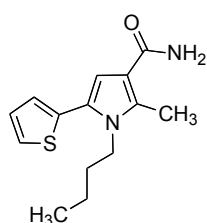
IR (neat) ν : 3330.4 (N-H), 1650.7 (C=O), 1595.5 (N-C=O), 1246.5 (C-N) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.60 (td, 2H, $J = 8.7, 1.1$ Hz, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$); 7.54 (br s, 1H, NH); 7.48-7.29 (m, 7H, $\text{C}_5\text{-Ph}$, $\text{H}_{3''}$ and $\text{H}_{5''}$); 7.08 (tt, 1H, $J = 7.3, 1.1$ Hz, $\text{H}_{4''}$); 6.34 (s, 1H, H_4); 3.94-3.87 (m, 2H, $\text{H}_{1''''}$); 3.11 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 1.60-1.45 (m, 2H, $\text{H}_{2''''}$); 1.33 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{2'}$); 1.25-1.14 (m, 6H, $\text{H}_{3''''}$, $\text{H}_{4''''}$ and $\text{H}_{5''''}$); 0.82 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{H}_{6''''}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 163.6 (C=O), 141.3 (C_2), 138.6 ($\text{C}_{1'}$), 133.3 (C_5), 133.0 ($\text{C}_{1''''}$), 129.3 ($\text{C}_{3''''}$ and $\text{C}_{5''''}$), 128.8 ($\text{C}_{3''}$ and $\text{C}_{5''}$), 128.4 ($\text{C}_{2''}$ and $\text{C}_{6''}$),

127.6 ($C_{4''}$), 123.4 ($C_{4'}$), 119.8 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 114.0 (C_3), 106.4 (C_4), 43.9 ($C_{1''}$), 31.2 ($C_{2''}$), 31.0 ($C_{3''}$), 26.2 ($C_{4''}$), 22.3 ($C_{5''}$), 18.8 ($C_{1'}$), 14.7 ($C_{2'}$), 13.8 ($C_{6''}$) ppm.

1-Butyl-2-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrrole-3-carboxamide (70)



Prepared from 2-iodo-1-(2-thienyl)ethanone **22** (252 mg, 1 mmol), butylamine (143 mg, 1.95 mmol) and acetoacetamide (151 mg, 1.5 mmol); yield: 172 mg (66%); amber solid.

Mp: 190-192 °C.

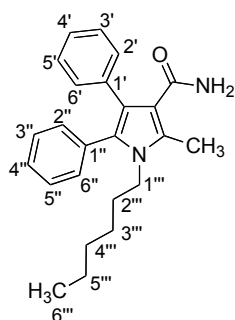
Elemental analysis (%) calcd for $C_{14}H_{18}N_2OS$: C 64.09, H 6.91, N 10.68, S 12.22; found: C 62.97, H 6.46, N 10.40, S 12.08.

IR (neat) ν : 3378.2, 3188.1 (NH_2), 1639.6 ($C=O$), 1607.3 ($N-C=O$) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.35 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.2$ Hz, H_5); 7.12-7.08 (m, 1H, H_4); 7.04 (dd, 1H, $J = 3.5, 1.2$ Hz, H_3); 6.40 (s, 1H, H_4); 5.63 (br s, 2H, NH_2); 3.97-3.90 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.64 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.70-1.57 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.31 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz, $H_{3''}$); 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 167.7 ($C=O$), 135.8 (C_2), 133.8 ($C_{2'}$), 127.2 ($C_{4'}$), 126.5 ($C_{5'}$), 125.6 ($C_{3'}$), 125.2 (C_5), 113.5 (C_3), 108.8 (C_4), 44.0 ($C_{1''}$), 32.8 ($C_{2''}$), 19.8 ($C_{3''}$), 13.6 ($C_{4''}$), 11.4 (C_2-CH_3) ppm.

1-Hexyl-2-methyl-4,5-diphenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (71)



Prepared from 2-iodo-1,2-diphenylethanone **100** (322 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and acetoacetamide (151 mg, 1 mmol); yield: 220 mg (61%); white solid.

Mp: 120-122 °C.

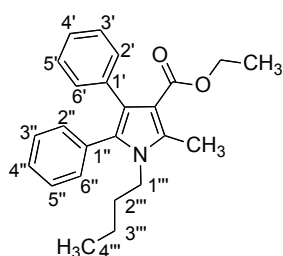
Elemental analysis (%) calcd for $C_{24}H_{28}N_2O$: C 79.96, H 7.83, N 7.77; found: C 79.90, H 7.63, N 7.77.

IR (neat) ν : 3475.4, 3167.3 (NH_2), 1652.1 ($C=O$), 1599.6 ($N-C=O$) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.30-7.11 (m, 10H, C_4 -Ph and C_5 -Ph); 5.24 (br d, $J = 32.9$ Hz, 2H, NH_2); 3.83-3.76 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.69 (s, 3H, C_2 - CH_3); 1.57-1.51 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.28-1.13 (m, 6H, $H_{3''}$, $H_{4''}$ and $H_{5''}$); 0.82 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, $H_{6''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 168.2 ($C=O$), 135.1 (C_2), 134.2 (C_5), 131.9 ($C_{1'}$), 131.3 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 131.0 ($C_{1''}$), 130.9 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 128.1 ($C_{3''}$ and $C_{5''}$), 128.0 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 127.5 ($C_{4''}$), 126.6 ($C_{4'}$), 121.3 (C_4), 113.2 (C_3), 44.0 ($C_{1''}$), 31.0 ($C_{2''}$), 30.5 ($C_{3''}$), 26.2 ($C_{4''}$), 22.3 ($C_{5''}$), 13.9 ($C_{6''}$), 11.6 (C_2 - CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-4,5-diphenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**72**)



Prepared from 2-iodo-1,2-diphenylethanone **100** (322 mg, 1 mmol), butylamine (143 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); yield: 231 mg (64%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{24}H_{27}NO_2$: C

79.74, H 7.53, N 3.87; found: C 79.94, H 7.35, N 3.72.

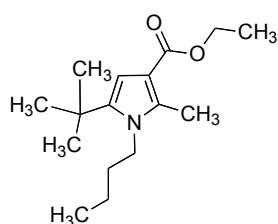
IR (neat) ν : 1693.2 ($C=O$), 1230.7 ($C-O$) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.35-7.29 (m, 3H, C_4 -Ph and C_5 -Ph); 7.26-7.11 (m, 7H, C_4 -Ph and C_5 -Ph); 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.85-3.78 (m, 2H, $H_{1''}$); 2.67 (s, 3H, C_2 - CH_3); 1.61-1.47 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.18 (sext, 2H, $J = 7.5$ Hz, $H_{3''}$); 1.04 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.80 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.0 ($C=O$), 135.9 (C_2), 135.0 (C_5), 132.1 ($C_{1'}$), 131.4 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 131.2 ($C_{1''}$), 130.6 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 128.0 ($C_{3''}$ and $C_{5''}$), 127.4 ($C_{4''}$), 126.7 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 125.4 ($C_{4'}$), 123.6 (C_4), 111.0 (C_3), 59.1 (OCH_2CH_3),

43.9 ($C_{1''}$), 32.7 ($C_{2''}$), 19.7 ($C_{3''}$), 13.8 (OCH_2CH_3), 13.4 ($C_{4''}$), 11.7 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-5-*tert*-butyl-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (73)



Method B. Prepared from 3,3-dimethyl-2-butanone (100 mg, 1 mmol), butylamine (143 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); yield: 177 mg (67%); yellow oil.

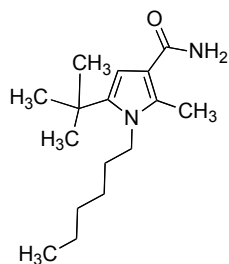
Elemental analysis (%) calcd for $C_{16}H_{27}NO_2$: C 72.41, H 10.25, N 5.28; found: C 72.27, H 9.94, N 5.26.

IR (neat) $\nu=1698.7$ (C=O), 1230.4 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 6.31 (s, 1H, H_4); 4.27 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.98-3.91 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.55 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.74-1.61 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.49-1.35 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.38 (s, 9H, $C_5- C(CH_3)_3$); 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.01 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 140.1 (C_5), 136.7 (C_2), 110.3 (C_3), 105.6 (C_4), 59.1, (OCH_2CH_3), 45.3 ($C_{1'}$), 32.8 ($C_{2'}$), 31.9 ($C(CH_3)_3$), 30.8 ($C(CH_3)_3$), 20.2 ($C_{3'}$), 14.6 (OCH_2CH_3), 13.7 ($C_{4'}$), 11.4 (C_2-CH_3) ppm.

1-Hexyl-5-*tert*-butyl-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (74)



Method B. Prepared from 3,3-dimethyl-2-butanone (100 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and acetoacetamide (151 mg, 1.5 mmol); yield: 203 mg (77%); white solid.

Mp: 154-157 °C.

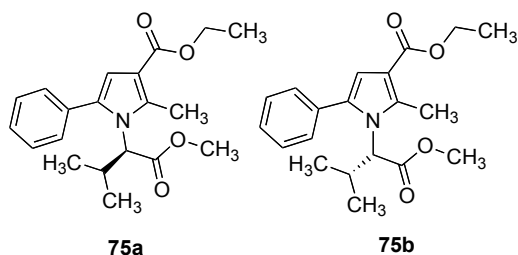
Elemental analysis (%) calcd for $C_{16}H_{28}N_2O$: C 72.68, H 10.67, N 10.59; found: C 72.38, H 10.22, N 10.56.

IR (neat) ν = 3394.0, 3198.9 (NH₂), 1635.3 (C=O), 1605.5 (N-C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 6.02 (s, 1H, H₄); 5.50 (br s, 2H, NH₂); 3.96- 3.89 (m, 2H, H_{1'}); 2.56 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.72-1.62 (m, 2H, H_{2'}); 1.50-1.30 (m, 15H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'} and C₅-C(CH₃)₃); 0.93 (t, 3H, J = 6.7 Hz, H_{6'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 168.2 (C=O), 140.1 (C₅), 135.2 (C₂), 112.0 (C₃), 103.3 (C₄), 45.5 (C_{1'}), 31.9 (C(CH₃)₃), 31.3 (C_{2'}), 30.8 (C(CH₃)₃), 30.8 (C_{3'}), 26.7 (C_{4'}), 22.6 (C_{5'}), 13.9 (C_{6'}), 11.3 (C₂-CH₃) ppm.

(R)- or (S)-Ethyl 1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-propyl)-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (75)



Method B. Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol) and ethyl 3-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylamino)-2-butenate (364

mg, 1.5 mmol) starting from methyl L-valinate or methyl D-valinate;¹⁸⁷ yield: 218 mg (64%); yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ of **75a**: -109.6 (CHCl₃, 0.012g/mL).

$[\alpha]_D^{20}$ of **75b**: + 109.3 (CHCl₃, 0.007 g/mL).

Elemental analysis (%) calcd for C₂₀H₂₅NO₄: C 69.95, H 7.34, N 4.08; found: C 70.05, H 7.43, N 4.10.

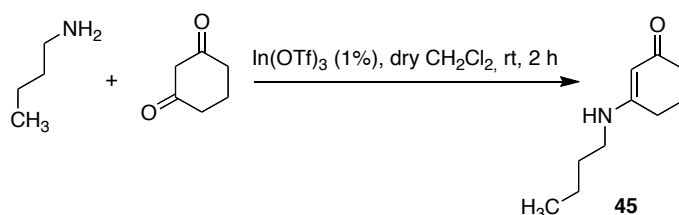
IR (neat) ν = 1745.6 and 1702.7 (C=O), 1244.0 and 1198.0 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.48-7.36 (m, 5H, Ph); 6.57 (s, 1H, H₄); 4.46 (d, 1H, J = 10.7 Hz, H_{1''}); 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃);

¹⁸⁷ The enamines were prepared using the commercial hydrochloride salts, to which triethylamine (1 eq) was added. Before its use for the Hantzsh reaction, triethylamine hydrochloride had to be removed by washing with water the residue obtained by evaporation of the methanol.

2.69-2.54 (m, 1H, H_{2''}); 2.58 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 0.96 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂); 0.48 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 170.4 and 165.5 (2 x C=O), 136.4 (C₂), 135.4 (C₅), 132.7 (C_{1'}), 130.1 (C_{2'} and C_{6'}), 128.5 (C_{3'} and C_{5'}), 127.9 (C_{4'}), 112.8 (C₃), 109.8 (C₄), 63.8 (OCH₃), 59.4 (OCH₂CH₃), 52.6 (C_{1''}), 29.3 (CH(CH₃)₂), 21.4 (CH(CH₃)₂), 18.4 (CH(CH₃)₂), 14.5 (OCH₂CH₃), 12.1 (C₂-CH₃) ppm.

3-(Butylamino)cyclohex-2-enone (45)

To a solution of butylamine (95 mg, 1.3 mmol) and indium triflate (1% mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL), a solution of 1,3-cyclohexanedione (104 mg, 1 mmol) in the same solvent (5 mL) was added, and the mixture was stirred at rt for 2 h. Then, the reaction was washed with water (2 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure afforded 125 mg (75 %) of compound **45** as a yellow solid.

Mp: 94-96 °C.

IR (neat) ν : 3262 (NH), 1591 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5.38 (br s, 1H, NH); 5.14 (s, 1H, H_2); 3.05 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 2.42-2.32 (m, 4H, H_4 and H_6); 1.88-1.94 (m, 2H, H_5); 1.59-1.54 (m, 2H, H_2'); 1.37-1.32 (m, 2H, H_3'); 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

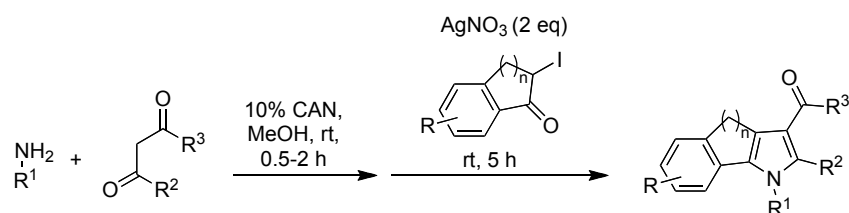
^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 196.1 (C=O), 166.3 (C_3), 94.2 (C_2), 41.8 ($\text{C}_{1'}$), 35.0 ($\text{C}_{2'}$), 29.4 (C_6), 28.4 (C_4), 21.0 (C_4), 19.3 ($\text{C}_{3'}$), 12.7 ($\text{C}_{4'}$) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸⁸

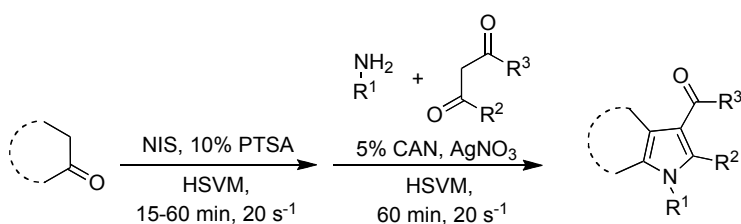
¹⁸⁸ Gholap, A.R.; Chakor, N.S.; Daniel, T.; Lahoti, J.R.; Srinivabsn, K.V. *J. Mol. Catal. A* **2006**, 245, 37.

Synthesis of benzo[g]indole derivatives

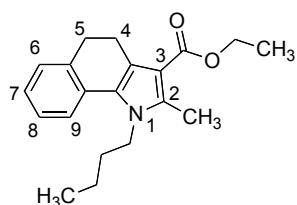
Method A



To a solution of the suitable amine (1.3 mmol) in methanol (5 mL), cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) (10% mmol) and the corresponding dicarbonyl compound (1 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature during 0.5–2 h. Then, silver nitrate (2 mmol) was added and when no suspension was observed, the corresponding iodide derivative (1 mmol) was added and the reaction was stirred at rt for 5 h. The obtained suspension was filtered and methanol was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane (10 mL) and was washed with water (2 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was removed under reduce pressure. Purification was achieved through silica gel column chromatography, using the adequate mixture of petroleum ether-ethyl acetate as eluent.

Method B:

The suitable ketone (1 mmol), *N*-iodosuccinimide (NIS, 225 mg, 1 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid (18 mg, 10% mmol) were added to a ball mill vessel, along with a zirconium oxide ball. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 s⁻¹ for 15-60 min. Then, a mixture of the corresponding amine (1.95 mmol), the suitable β-dicarbonyl compound (1.5 mmol) and cerium(IV) ammonium nitrate (CAN, 27 mg, 5% mmol), previously stirred at room temperature during 30 min, and silver nitrate (169 mg, 1 mmol) were added to the reaction vessel. The reaction was subjected to the vibratory movement at the same frequency for 60 min. Then, the reaction vessel was cleansed with ethyl acetate and the suspension was filtered to remove silver iodide precipitate. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture afforded the desired products.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxylate (50)

Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-tetralone **46** (272 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 187 mg (60%).

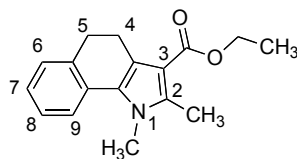
Method B. Prepared from α -tetralone (146 mg, 1 mmol) butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min; yield: 264 mg (85%); yellowish viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{20}H_{25}NO_2$: C 77.14, H 8.09, N 4.50; found: C 77.00, H 7.75, N 4.27.

IR (neat) ν : 1694.6 (C=O), 1256.2 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.36 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_9); 7.28 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_6); 7.25 (td, 1H, $J = 7.6, 1.5$ Hz, H_8); 7.12 (td, 1H, $J = 7.3, 1.2$ Hz, H_7); 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.18-4.12 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.00-2.93 (m, 2H, H_5); 2.88-2.81 (m, 2H, H_4); 2.65 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.90-1.78 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.51-1.41 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_4') ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.1 (C=O), 137.7 (C_2), 136.7 (C_{9a}), 129.4 (C_{5a}), 128.5 (C_6), 127.8 (C_{9b}), 126.5 (C_7), 124.9 (C_8), 123.6 (C_{3a}), 120.1 (C_9), 109.5 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 45.0 ($C_{1'}$), 32.6 ($C_{2'}$), 30.8 (C_5), 21.7 (C_4), 20.0 ($C_{3'}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.7 ($C_{4'}$), 11.6 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1,2-dimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxylate (51)

Method A. Prepared from methylamine (95 mg de solution of 33% in ethanol, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-

tetralone **46** (272 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 177 mg (66%); yellowish solid.

Mp: 69-73 °C

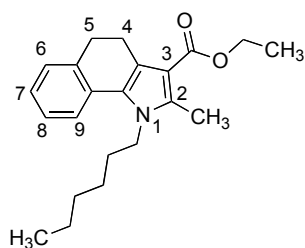
Elemental analysis (%) calcd for $C_{17}H_{19}NO_2$: C 75.81, H 7.11, N 5.20; found: C 75.45, H 7.00, N 4.94.

IR (neat) ν : 1693.0 (C=O), 1256.2 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_9); 7.31-7.22 (m, 1H, H_6 and H_8); 7.12 (td, 1H, J = 7.4, 1.2 Hz, H_7); 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 3.83 (s, 3H, NCH_3); 2.99-2.93 (m, 2H, H_5); 2.89-2.82 (m, 2H, H_4); 2.64 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.1 (C=O), 138.0 (C_2), 136.5 (C_{9a}), 129.3 (C_{5a}), 128.6 (C_{9b}), 128.4 (C_6), 126.3 (C_7), 124.9 (C_8), 123.2 (C_{3a}), 120.5 (C_9), 109.3 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 33.3 (NCH_3), 30.7 (C_5), 21.8 (C_4), 14.5 (OCH_2CH_3), 11.7 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-hexyl-2-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[*g*]indole-3-carboxylate (**52**)



Method A. Prepared from hexylamine (132 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-tetralone **46** (272 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 180 mg (53%); yellowish oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{22}H_{29}NO_2$: C 77.84, H 8.61, N 4.13; found: C 77.52, H 8.31, N 4.17.

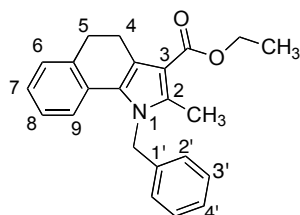
IR (neat) ν : 1693.6 (C=O), 1255.6 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.35 (dd, 1H, J = 7.9, 1.0 Hz, H_9); 7.29-7.22 (m, 2H, H_6 and H_8); 7.12 (td, 1H, J = 7.4, 1.3 Hz, H_7); 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.17-4.10 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.00-2.93 (m, 2H, H_5); 2.87-2.81 (m, 2H,

H₄); 2.65 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.88-1.79 (m, 2H, H_{2'}); 1.47-1.29 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'} and H_{5'}); 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 0.94 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{6'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 166.2 (C=O), 137.6 (C₂), 136.7 (C_{9a}), 129.4 (C_{5a}), 128.5 (C₆), 127.8 (C_{9b}), 126.5 (C₇), 124.9 (C₈), 123.5 (C_{3a}), 120.0 (C₉), 109.5 (C₃), 59.2 (OCH₂CH₃), 45.3 (C_{1'}), 31.3 (C_{2'}), 30.8 (C_{3'}), 30.5 (C₅), 26.4 (C_{4'}), 22.5 (C_{5'}), 21.7 (C₄), 14.5 (OCH₂CH₃), 14.0 (C_{6'}), 11.6 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-benzyl-2-methyl-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxylate (53)



Method A. Prepared from benzylamine (107 mg, 1 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-tetralone **46** (272 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 162 mg (47%); yellowish oil.

oil.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₃H₂₃NO₂: C 79.97, H 6.71, N 4.05; found: C 79.65, H 6.75, N 4.17.

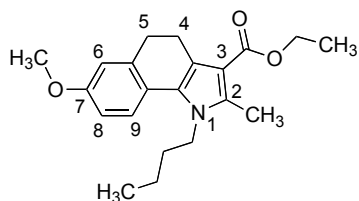
IR (neat) ν: 1694.5 (C=O), 1257.0 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7.44-7.33 (m, 3H, H₆, H₈ and H₉); 7.30-7.22 (m, 1H, H₇); 7.13 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 7.06-7.04 (m, 3H, H_{2'}, H_{4'} and H_{6'}); 5.44 (s, 2H, CH₂-Ph); 4.34 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.07-3.00 (m, 2H, H₅); 2.92-2.84 (m, 2H, H₄); 2.50 (s, 3H, CH₃); 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 166.1 (C=O), 138.1 (C_{1'}), 137.0 (C₂), 136.7 (C_{9a}), 129.1 (C_{2'} and C_{6'}), 128.9 (C_{5a}), 128.8 (C_{9b}), 128.4 (C₆), 127.5 (C_{4'}), 126.5 (C₇), 125.6 (C_{3'} and C_{5'}), 125.1 (C₈), 123.3 (C_{3a}), 120.3 (C₉), 110.1 (C₃), 59.3 (OCH₂CH₃), 48.6 (CH₂-Ph), 30.8 (C₅), 21.7 (C₄), 14.5 (OCH₂CH₃), 11.4 (C₂-CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 166.1 (C=O), 141.2 (C₂), 137.6 (C_{9a}), 128.6 (C_{5a}), 127.1 (C_{9b}), 127.0 (C₆), 126.2 (C₇), 125.2 (C₈), 122.0 (C_{3a}), 120.3 (C₉), 110.0 (C₃), 59.2 (OCH₂CH₃), 45.0 (C_{1'}), 32.5 (C_{2'}), 34.3 (C₅), 29.3 (C₄), 19.9 (C_{3'}), 19.8 (C₅-CH₃) 14.5 (OCH₂CH₃), 13.7 (C_{4'}), 11.6 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-butyl-7-methoxy-2-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxylate (55)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-6-methoxy-1-tetralone **48** (302 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h;

yield: 198 mg (58%); yellowish viscous liquid.

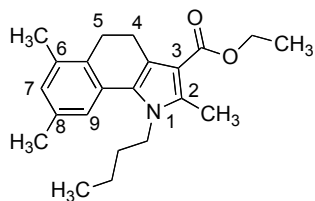
Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{27}NO_3$: C 73.87, H 7.97, N 4.10, found: C 73.51, H 7.74, N 3.85.

IR (neat) ν : 1691.9 (C=O), 1250.9 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.28 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_9); 6.87 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_6); 6.79 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.8$ Hz, H_8); 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.14-4.09 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 2.97-2.92 and 2.85-2.80 (2m, 2H, H_5 and H_6); 2.63 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.88-1.77 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.52-1.41 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.02 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.2 (C=O), 157.0 (C_7), 138.9 (C_{9a}), 136.7 (C_2), 127.7 (C_{9b}), 122.7 (C_{5a}), 121.6 (C_{3a}), 121.1 (C_9), 114.8 (C_6), 111.0 (C_8), 109.4 (C_3), 59.1 (OCH_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 44.9 ($C_{1'}$), 32.6 ($C_{2'}$), 31.3 (C_5), 21.7 (C_4), 20.0 ($C_{3'}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.7 ($C_{4'}$), 11.5 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2,6,8-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxylate (56)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-5,7-dimethyl-1-tetralone **49** (300 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 268 mg (79%).

Method B. Prepared from 5,7-dimethyltetralone (174 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min; yield: 322 mg (95%); reddish viscous liquid.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{22}H_{29}NO_2$: C 77.84, H 8.61, N 4.13; found: C 77.63, H 8.57, N 4.09.

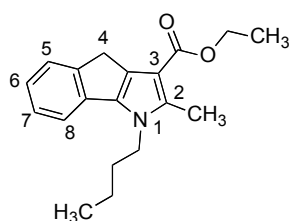
IR (neat) ν : 1694.6 (C=O), 1252.0 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.08 (s, 1H, H_9); 6.86 (s, 1H, H_7); 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.16-4.10 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.96-2.90 (m, 2H, H_5), 2.79-2.65 (m, 2H, H_4), 2.65 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.35 (s, 6H, C_6-CH_3 and C_8-CH_3); 1.92-1.80 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.52-1.43 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.05 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.2 (C=O), 137.6 (C_2), 135.4 (C_8), 134.8 (C_6), 131.9 (C_{9a}), 129.2 (C_{5a}), 128.3 (C_{9b}), 128.0 (C_7), 123.2 (C_{3a}), 119.1 (C_9), 109.3 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 45.0 ($C_{1'}$), 32.5 ($C_{2'}$), 25.5 (C_5), 21.4 (C_4), 21.3 (C_8-CH_3), 20.3 (C_6-CH_3), 19.9 ($C_{3'}$), 14.4 (OCH_2CH_3), 13.6 ($C_{4'}$), 11.6 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-1,4-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrrole-3-carboxylate

(61)



Method A. Prepared from butylamine (95 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-indanone **57** (258 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 166 mg (56%).

Method B. Prepared from 1-indanone (132 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); 173 mg (58%); white solid.

Mp: 103-105 $^{\circ}C$.

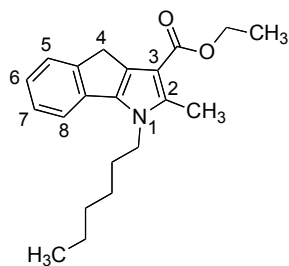
Elemental analysis (%) calcd for $C_{19}H_{23}NO_2$: C 76.73, H 7.80, N 4.71; found: C 76.49, H 7.51, N 4.44.

IR (neat) ν 1695.4 (C=O), 1293.2 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.50 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H_8); 7.35 (d, 1H, J = 6.7 Hz, H_5); 7.30 (td, 1H, J = 7.3 Hz, H_7); 7.13 (td, 1H, J = 7.3, 1.6 Hz, H_6); 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.19-4.13 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.66 (s, 2H, H_4); 2.67 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.90-1.77 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.54-1.41 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.8 (C=O), 146.8 (C_{7a}), 139.2 (C_2), 136.4 (C_{3a}), 135.4 (C_{3b}), 129.8 (C_{8a}), 126.3 (C_7), 125.4 (C_8), 123.0 (C_6), 115.8 (C_5), 108.2 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 45.0 ($C_{1'}$), 33.0 ($C_{2'}$), 32.0 (C_4), 20.0 ($C_{3'}$), 14.6 (OCH_2CH_3), 13.8 ($C_{4'}$), 11.4 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-hexyl-2-methyl-1,4-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrrole-3-carboxylate (62)



Method A. Prepared from hexylamine (122 mg, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-indanone **57** (258 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 198 mg (61%); yellowish solid.

Mp: 58-61°C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{27}NO_2$: C 77.50, H 8.36, N 4.30; found: C 77.23, H 8.02, N 4.03.

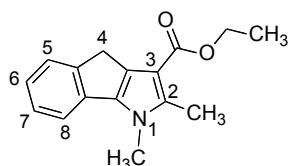
IR (neat) ν 1698.8 (C=O), 1293.9 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.50 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H_8); 7.37-7.27 (m, 2H, H_7 and H_5); 7.13 (td, 1H, J = 7.1, 1.7 Hz, H_6); 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.17-4.11 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.66 (s, 2H, H_4); 2.67 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.85

(q, 2H, $H_{2'}$); 1.45-1.29 (m, 6H, $H_{3'}$, $H_{4'}$ and $H_{5'}$); 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.92 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, $H_{6'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.8 (C=O), 146.8 (C_{7a}), 139.1 (C_2), 136.3 (C_{3a}), 135.3 (C_{3b}), 129.8 (C_{8a}), 126.3 (C_7), 125.4 (C_8), 123.0 (C_6), 115.8 (C_5), 108.2 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 45.2 ($C_{1'}$), 32.0 (C_4), 31.5 ($C_{2'}$), 30.9 ($C_{3'}$), 26.7 ($C_{4'}$), 22.5 ($C_{5'}$), 14.6 (OCH_2CH_3), 14.0 ($C_{6'}$), 11.4 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1,2-Dimethyl-1,4-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrrole-3-carboxylate (**63**)



Method A. Prepared from methylamine (92 mg de solution of 33% in ethanol, 1.3 mmol), ethyl acetoacetate (130 mg, 1 mmol) and 2-iodo-1-indanone **57** (258 mg, 1 mmol); reaction time: 5 h; yield: 173 mg (68%); yellowish solid.

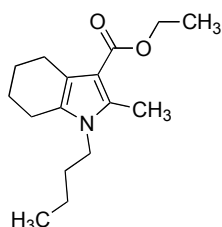
Mp: 114-118 °C

Elemental analysis (%) calcd for $C_{16}H_{17}NO_2$: C 75.27, H 6.71, N 5.49; found: C 75.04, H 6.67, N 5.22.

IR (neat) ν 1666.5 (C=O), 1275.1 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.49 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_8); 7.44 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_5); 7.29 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_7); 7.13 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H_6); 4.34 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.84 (s, 3H, NCH_3); 3.65 (s, 2H, H_4); 2.65 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.7 (C=O), 146.7 (C_{7a}), 139.6 (C_2), 136.9 (C_{3a}), 135.3 (C_{3b}), 129.4 (C_{8a}), 126.2 (C_7), 125.3 (C_8), 123.0 (C_6), 115.7 (C_5), 108.3 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 31.9 (C_4), 31.8 (NCH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 11.3 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxylate (76)

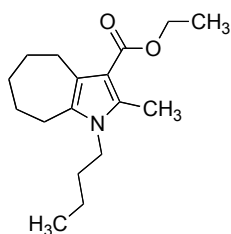
Method B. Prepared from cyclohexanone (98 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 15 min; yield: 139 mg (52%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{16}H_{25}NO_2$: C 72.96, H 9.57, N 5.32; found: C 71.77, H 9.50, N 5.12.

IR (neat) ν : 1693.0 (C=O), 1248.5 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.67 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $H_{1'}$); 2.67 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_7); 2.48 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.45 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_4); 1.82-1.65 (m, 4H, H_5 and H_6); 1.61-1.49 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.40-1.23 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.92 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.5 (C=O), 134.4 (C_2), 127.1 (C_{7a}), 118.1 (C_{3a}), 109.1 (C_3), 58.8 (OCH_2CH_3), 42.9 ($C_{1'}$), 32.8 ($C_{2'}$), 23.6 and 23.5 (C_5 and C_6), 23.1 (C_4), 21.9 (C_7), 20.1 ($C_{3'}$), 14.6 (OCH_2CH_3), 13.8 ($C_{4'}$), 11.3 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-cyclohepta[b]pyrrole-3-carboxylate (77)

Method B. Prepared from cycloheptanone (112 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min; yield: 111 mg (40%); yellow oil.

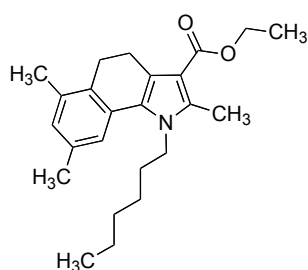
Elemental analysis (%) calcd for $C_{17}H_{27}NO_2$: C 73.61, H 9.81, N 5.05; found: C 73.35, H 9.59, N 5.27.

IR (neat) ν : 1690.3 (C=O), 1247.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.28 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3); 3.76 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 2.97-2.93 (m, 2H, H_8); 2.66-2.62 (m, 2H, H_4); 2.49 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.85-1.78 (m, 2H, H_6); 1.73-1.62 (m, 4H, H_5 and H_7); 1.61-1.50 (m, 2H, H_2); 1.41-1.31 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$); 1.36 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3); 0.97 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 166.6 (C=O), 132.4 (C_2), 131.2 (C_{8a}), 122.8 (C_{3a}), 109.6 (C_3), 58.9 (OCH_2CH_3), 43.0 ($\text{C}_{1'}$), 33.1 ($\text{C}_{2'}$), 31.8 (C_4), 28.0 (C_8), 27.1 (C_5), 25.7 (C_6), 25.1 (C_7), 20.0 ($\text{C}_{3'}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.8 ($\text{C}_{4'}$), 11.8 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1-hexyl-2,6,8-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[*g*]indole-3-carboxylate (78)



Prepared from 5,7-dimethyl-1-tetralone (174 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min; yield: 346 mg (94%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: C 78.43, H 9.05, N 3.81; found: C 78.13, H 8.82, N 3.94.

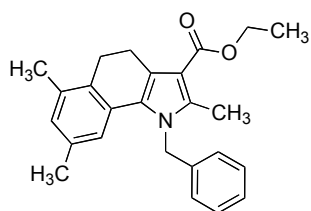
IR (neat) ν : 1697.4 (C=O), 1249.4 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.06 (s, 1H, H_9); 6.86 (s, 1H, H_7); 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.14-4.08 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$); 2.96-2.90 (m, 2H, H_5); 2.78-2.72 (m, 2H, H_4); 2.64 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.35 (s, 6H, $\text{C}_6\text{-CH}_3$ and $\text{C}_8\text{-CH}_3$); 1.93-1.81 (m, 2H, H_2); 1.47-1.28 (m, 6H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ and $\text{H}_{5'}$); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 0.94 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{6'}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 166.2 (C=O), 137.5 (C_2), 135.4 (C_{9a}), 134.8 (C_6), 131.9 (C_8), 129.2 (C_{5a}), 128.3 (C_{9b}), 128.0 (C_7), 123.2 (C_{3a}), 119.2 (C_9), 109.3

(C₃), 59.2 (OCH₂CH₃), 45.3 (C_{1'}), 31.3 (C_{2'}), 30.5 (C_{3'}), 26.4 (C_{4'}), 25.6 (C₅), 22.6 (C_{5'}), 21.5 (C₄), 21.4 (C₈-CH₃), 20.4 (C₆-CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.9 (C_{6'}), 11.6 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-benzyl-2,6,8-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxylate (79)



Method B. Prepared from 5,7-dimethyltetralone (174 mg, 1 mmol), benzylamine (160 mg, 1.5 mmol) and ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min;

yield: 336 mg (90%); reddish solid.

Mp: 133-136 °C.

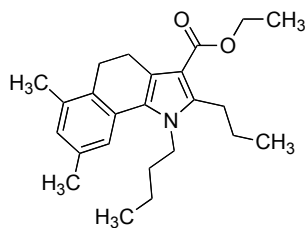
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₇NO₂: C, 80.40, H 7.29, N 3.75; found: C 80.17, H 7.04, N 3.78.

IR (neat) ν : 1695.7 (C=O), 1260.7 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.43-7.32 (m, 3H, H_{2'}, H_{4'} and H_{6'}); 7.13 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 6.80 (br s, 1H, H₇); 6.77 (br s, 1H, H₉); 5.41 (s, 2H, CH₂-Ph); 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.02-2.96 (m, 2H, H₅); 2.82-2.76 (m, 2H, H₄); 2.52 (s, 3H, C₂-CH₃); 2.33 (s, 3H, C₆-CH₃); 2.08 (s, 3H, C₈-CH₃); 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 166.2 (C=O), 138.1 (C_{1'}), 137.3 (C₂), 135.4 (C_{9a}), 134.9 (C₆), 131.8 (C₈), 129.2 (C_{5a}), 129.0 (C_{2'} and C_{6'}), 128.7 (C_{9b}), 128.1 (C₇), 127.4 (C_{4'}), 125.6 (C_{3'} and C_{5'}), 123.1 (C_{3a}), 119.4 (C₉), 109.8 (C₃), 59.3 (OCH₂CH₃), 48.7 (CH₂-Ph), 25.5 (C₅), 21.6 (C₄), 21.1 (C₈-CH₃), 20.3 (C₆-CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃), 11.5 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-butyl-6,8-dimethyl-2-propyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxylate (80)



Method B. Prepared from 5,7-dimethyl-1-tetralone (174 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and ethyl 3-oxohexanoate (237 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45

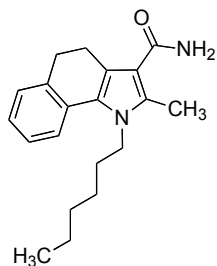
min; yield: 257 mg (70%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{24}H_{33}NO_2$: C 78.43, H 9.05, N 3.81; found: C 78.38, H 8.98, N 3.77.

IR (neat) ν : 1695.8 (C=O), 1251.2 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.09 (s, 1H, H_9); 6.86 (s, 1H, H_7); 4.31 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.17-4.11 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.02-2.90 (m, 4H, $C_2-CH_2CH_2CH_3$ and H_5); 2.78-2.73 (m, 2H, H_4); 2.35 (s, 6H, C_6-CH_3 and C_8-CH_3); 1.89-1.76 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.75-1.60 (m, 2H, $C_2-CH_2CH_2CH_3$); 1.54-1.39 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 1.07 (m, 2H, $C_2-CH_2CH_2CH_3$); 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.9 (C=O), 142.3 (C_2), 135.4 (C_{9a}), 134.7 (C_6), 131.9 (C_8), 129.3 (C_{5a}), 128.0 (C_{9b}), 127.9 (C_7), 123.6 (C_{3a}), 119.1 (C_9), 108.8 (C_3), 59.1 (OCH_2CH_3), 44.9 ($C_{1'}$), 33.1 ($C_{2'}$), 27.6 ($C_2-CH_2CH_2CH_3$), 25.5 (C_5), 23.7 ($C_2-CH_2CH_2CH_3$), 21.5 (C_4), 21.4 (C_8-CH_3), 20.4 (C_6-CH_3), 20.0 ($C_{3'}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 14.3 ($C_2-CH_2CH_2CH_3$), 13.6 ($C_{4'}$) ppm.

1-Hexyl-2-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole-3-carboxamide (81)

Method B. Prepared from α -tetralone (146 mg, 1 mmol), hexylamine (197 mg, 1.95 mmol) and acetoacetamide (151 mg, 1.5 mmol); yield: 158 mg (51%); white solid.

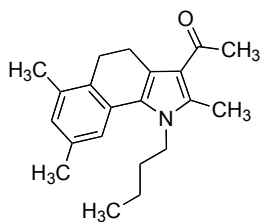
Mp: 198- 200 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{20}H_{26}N_2O$: C 77.38, H 8.44, N 9.02; found: C 77.36, H 8.38, N 9.05.

IR (neat) ν : 3372.7, 3179.7 (NH₂), 1637.0 (C=O), 1610.9 (N-C=O) cm^{-1}

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.34 (d, 1H, J = 7.4 Hz, H₉); 7.27- 7.21 (m, 2H, H₆ and H₈); 7.08 (td, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz, H₇); 5.66 (br s, 2H, NH₂); 4.13- 4.07 (m, 2H, H_{1'}); 2.85- 2.82 (m, 4H, H₄ and H₅); 2.60 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.85-1.77 (m, 2H, H_{2'}); 1.41-1.33 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'} and H_{5'}); 0.91 (t, 3H, J = 6.7 Hz, H_{6'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 168.5 (C=O), 136.1 (C_{9a}), 135.4 (C₂), 129.4 (C_{5a}), 128.4 (C₆), 127.8 (C_{9b}), 126.7 (C₇), 125.1 (C₈), 120.3 (C₉), 120.0 (C_{3a}), 112.4 (C₃), 45.3 (C_{1'}), 31.3 (C_{2'}), 30.8 (C₅), 30.6 (C_{3'}), 26.3 (C_{4'}), 22.5 (C_{5'}), 21.7 (C₄), 13.9 (C_{6'}), 11.3 (C₂-CH₃) ppm.

1-(1-Butyl-2,6,8-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indol-3-yl)ethanone (82)

Method B. Prepared from 5,7-dimethyltetralone (174 mg, 1 mmol), butylamine (142 mg, 1.95 mmol) and pentane-2,4-dione (150 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min; yield: 127 mg

(41%), reddish solid.

Mp: 76-80 °C.

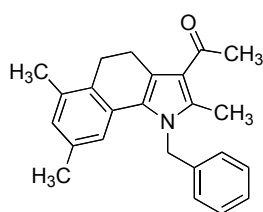
Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{27}NO$: C 81.51, H 8.79, N 4.53; found: C 81.28, H 8.72, N 4.44.

IR (neat) ν : 1649.4 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.07 (s, 1H, H_9); 6.88 (s, 1H, H_7); 4.16-4.10 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.92-2.86 (m, 2H, H_5); 2.81-2.75 (m, 2H, H_4); 2.63 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.48 (s, 3H, $COCH_3$); 2.35 (s, 6H, C_6-CH_3 and C_8-CH_3); 1.93-1.81 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.56-1.41 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.05 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 195.7 (C=O), 137.1 (C_2), 135.4 (C_{9a}), 135.0 (C_6), 131.4 (C_8), 129.1 (C_{5a}), 128.6 (C_{9b}), 128.1 (C_7), 121.8 (C_{3a}), 119.7 (C_3), 119.4 (C_9), 44.9 ($C_{1'}$), 32.5 ($C_{2'}$), 31.4 ($COCH_3$), 25.6 (C_5), 22.6 (C_4), 21.4 (C_8-CH_3), 20.3 (C_6-CH_3), 20.0 ($C_{3'}$), 13.7 ($C_{4'}$), 12.3 (C_2-CH_3) ppm.

1-(1-Benzyl-2,6,8-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[*g*]indol-3-yl)ethanone (83)



Method B. Prepared from 5,7-dimethyl-1-tetralone (174 mg, 1 mmol), benzylamine (160 mg, 1.5 mmol) and pentan-2,4-dione (150 mg, 1.5 mmol); halogenation reaction time: 45 min; yield: 154 mg

(45%); reddish solid.

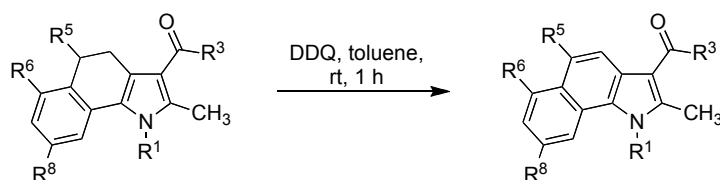
Mp: 127-130 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{24}H_{25}NO$: C 83.93, H 7.34, N 4.08; found: C 83.67, H 7.09, N 3.90.

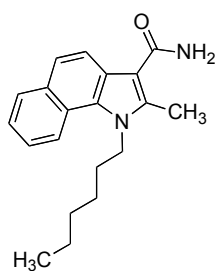
IR (neat) ν : 1649.6 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.44-7.33 (m, 3H, $H_{2'}$, $H_{4'}$ and $H_{6'}$); 7.13 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, $H_{3'}$ and $H_{5'}$); 6.81 (s, 1H, H_7); 6.77 (s, 1H, H_9); 5.41 (s, 2H, CH_2-Ph); 2.99-2.93 (m, 2H, H_5); 2.85-2.79 (m, 2H, H_4); 2.52, 2.51 (2 s, 2 x 3H, C_2-CH_3 and $COCH_3$); 2.34 (s, 3H, C_6-CH_3); 2.08 (s, 3H, C_8-CH_3) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 195.7 (C=O), 137.6 (C_{1'}), 137.2 (C₂), 135.4 (C_{9a}), 135.1 (C₆), 131.3 (C₈), 129.5 (C_{5a}), 129.0 (C_{2'} and C_{6'}), 128.5 (C_{9b}), 128.3 (C₇), 127.4 (C_{4'}), 125.6 (C_{3'} and C_{5'}), 121.7 (C_{3a}), 120.1 (C₃), 119.6 (C₉), 48.6 (CH₂-Ph), 31.4 (COCH₃), 25.6 (C₅), 22.7 (C₄), 21.1 (C₈-CH₃), 20.3 (C₆-CH₃), 12.2 (C₂-CH₃) ppm.

Preparation of benzo[*g*]indole derivatives 84-87

To a solution of the corresponding fused pyrrole (1 eq) in toluene (5 mL), DDQ (1 eq) was added dropwise. The dark reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, the mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using the adequate mixture of petroleum ether-ethyl acetate as eluent.

1-Hexyl-2-methyl-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxamide (84)

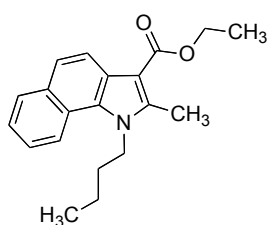
Prepared from 1-hexyl-2-methyl-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxamide **81** (155 mg, 0.5 mmol); yield: 148 mg (96%); orange solid.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₀H₂₄N₂O: C 77.89, H 7.84, N 9.08; found: C 77.78, H 7.67, N 9.01.

IR (neat) ν : 3373.8, 3180.8 (NH₂), 1640.0 (C=O), 1618.5 (N-C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.29 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H₅); 8.02-7.95 (m, 2H, H₆ and H₉); 7.66-7.57 (m, 2H, H₄ and H₈); 7.48 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H₇); 6.00 (br s, 2H, NH₂); 4.54-4.46 (m, 2H, H_{1'}); 2.81 (s, 3H, C₂-CH₃); 2.00-1.90 (m, 2H, H_{2'}); 1.56-1.48 (m, 2H, H₃); 1.43-1.37 (m, 4H, H_{4'} and H_{5'}); 0.95 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{6'}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 168.5 (C=O), 139.8 (C₂), 131.2 (C_{9a}), 129.6 (C₆), 128.9 (C_{9b}), 126.0 (C₇), 123.5 (C₈), 122.7 (C₅), 122.6 (C_{5a}), 122.2 (C_{3a}), 120.4 (C₉), 118.7 (C₄), 108.7 (C₃), 46.8 (C_{1'}), 31.4 (C_{2'}), 29.9 (C_{3'}), 26.5 (C_{4'}), 22.5 (C_{5'}), 14.0 (C_{6'}), 11.7 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxylate (85)

Prepared from ethyl 1-butyl-2-methyl-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxylate **50** (156 mg, 0.5 mmol); yield: 151 mg (98%); yellow solid.

Mp: 82-83 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₀H₂₃NO₂: C 77.64, H 7.49, N 4.53; found: C 77.47, H 7.30, N 4.69.

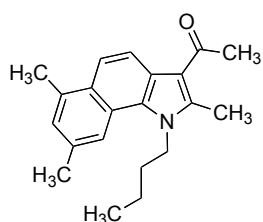
IR (neat) ν : 1692.7 (C=O), 1251.7 (C-O) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.38 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₅); 8.28 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H₉); 8.00 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.5 Hz, H₆); 7.66 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₄); 7.58

(td, 1H, $J = 8.6, 1.5$ Hz, H_8); 7.47 (td, 1H, $J = 8.0, 1.1$ Hz, H_7); 4.56-4.43 (m, 4H, $H_{1'}$ and OCH_2CH_3); 2.67 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.02-1.88 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.63-1.48 (m, 2H, H_3); 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.06 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 166.2 (C=O), 143.0 (C_2), 131.4 (C_{9a}), 129.6 (C_6), 128.9 (C_{9b}), 125.7 (C_7), 124.3 (C_{5a}), 123.3 (C_8), 122.9 (C_5), 122.0 (C_{3a}), 121.0 (C_4), 120.3 (C_9), 105.3 (C_3), 59.5, (OCH_2CH_3), 45.7 ($C_{1'}$), 31.9 ($C_{2'}$), 20.0 ($C_{3'}$), 14.6 (OCH_2CH_3), 13.8 ($C_{4'}$), 11.9 (C_2-CH_3) ppm.

1-(1-Butyl-2,6,8-trimethyl-1*H*-benzo[*g*]indol-3-yl)ethanone (**86**)



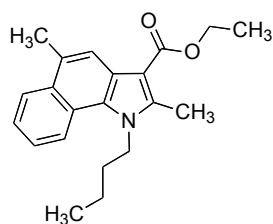
Prepared (1-butyl-2,6,8-trimethyl-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indol-3-yl)ethanone **83** (154 mg, 0.5 mmol); yield: 150 mg (98%); white solid.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{21}H_{25}NO$: C 82.04, H 8.20, N 4.56; found: C 82.29, H 8.01, N 4.86.

IR (neat) ν : 1644.0 (C=O) cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8.14 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_5); 7.99 (s, 1H, H_9); 7.83 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_4); 7.21 (s, 1H, H_8); 4.57- 4.48 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.85 (s, 3H, $COCH_3$); 2.77 (s, 6H, C_6-CH_3 and C_8-CH_3); 2.57 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.05-1.92 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.67-1.53 (m, 2H, H_3); 1.10 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 195.4 (C=O), 142.5 (C_2), 135.3 (C_8), 134.8 (C_6), 129.5 (C_{9a}), 128.1 (C_{9b}), 126.9 (C_7), 123.7 (C_{5a}), 122.3 (C_{3a}), 118.9 (C_5), 118.7 (C_4), 118.2 (C_9), 115.5 (C_3), 45.7 ($C_{1'}$), 31.9 ($COCH_3$), 31.8 ($C_{2'}$), 22.3 (C_8-CH_3), 20.7 (C_6-CH_3), 20.0 ($C_{3'}$), 13.8 ($C_{4'}$), 12.6 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2,5-dimethyl-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxylate (87)

Prepared ethyl 1-butyl-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indole-3-carboxylate **54** (163 mg, 0.5 mmol); yield: 153 mg (95%); white solid.

Mp: 68-70 °C.

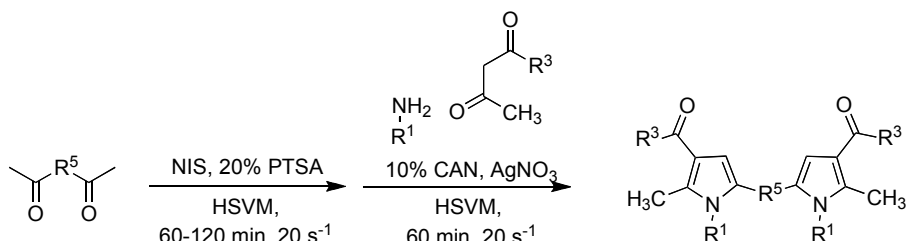
Elemental analysis (%) calcd for C₂₁H₂₅NO₂: C 77.98, H 7.79, N 4.33; found: C 77.66, H 7.56, N 4.50.

IR (neat) ν : 1693.5 (C=O), 1260.6 (C-O) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.33 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz, H₉); 8.26 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H₄); 8.15 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H₆); 7.60 (d, 1H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H₈); 7.53 (td, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H₇); 4.57- 4.50 (m, 2H, H_{1'}); 4.48 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.87 (s, 3H, C₂-CH₃); 2.79 (d, 3H, *J* = 0.9 Hz, C₅-CH₃); 2.02- 1.89 (m, 2H, H_{2'}); 1.63-1.48 (m, 2H, H₃); 1.52 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.05 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H_{4'}) ppm.

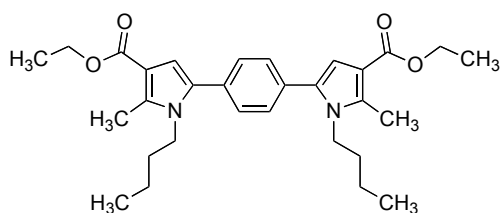
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 166.3 (C=O), 142.7 (C₂), 130.5 (C_{9a}), 128.2 (C_{9b}), 128.0 (C₅), 125.7 (C₆), 125.3 (C₇), 124.1 (C_{5a}), 123.2 (C₈), 122.3 (C_{3a}), 121.5 (C₄), 120.6 (C₉), 105.0 (C₃), 59.5 (OCH₂CH₃), 45.8 (C_{1'}), 31.9 (C_{2'}), 20.5 (C₅-CH₃), 20.0 (C_{3'}), 14.6 (OCH₂CH₃), 13.8 (C_{4'}), 12.0 (C₂-CH₃) ppm.

Synthesis of bispyrroles derivatives 88-92



The appropriate ketone (1 mmol), *N*-iodosuccinimide (NIS, 448 mg, 2 mmol) and *p*-toluensulphonic acid (36 mg, 20% mmol) were added to a ball mill vessel, along with a zirconium oxide ball. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 s⁻¹ for 60-120 minute. Then, CAN (54 mg, 10% mmol) and silver nitrate (340 mg, 2 mmol) were added to the reaction vessel, followed by a mixture of the corresponding amine (3-3.15 mmol), the suitable β-dicarbonyl compound (3 mmol) and CAN (54 mg, 10% mmol), previously stirred at room temperature during 30 minutes. The reaction mixture was subjected to the vibratory movement at the same frequency for 60 minutes. Then, the reaction vessel was cleansed with ethyl acetate and the suspension was filtered to remove silver iodide precipitate. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was removed under vacuum. Purification was achieved through silica gel column chromatography, using the adequate mixture of petroleum ether-ethyl acetate as eluent.

Diethyl 5,5'-(1,4-phenylene)bis(1-butyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate) (88)



Prepared from 1-(4-acetylphenyl)ethanone (162 mg, 1 mmol), butylamine (285 mg, 3.9 mmol) and ethyl acetoacetate

(390 mg, 3 mmol); halogenation reaction time: 1 h; yield: 442 mg (90%); white solid.

Mp: 140-142 °C.

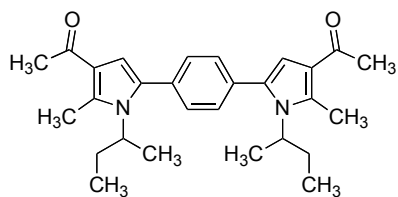
Elemental analysis (%) calcd for $C_{30}H_{40}N_2O_4$: C 73.14, H 8.18, N 5.69; found: C 73.08, H 8.14, N 5.66.

IR (neat) ν : 1698.4 (C=O), 1244.8 (C-O) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.41 (s, 4H, C_5 -Ph); 6.62 (s, 2H, H_4); 4.31 (q, 4H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 3.97-3.90 (m, 4H, $H_{1''}$); 2.65 (s, 6H, C_2 -CH₃); 1.59-1.49 (m, 4H, $H_{2''}$); 1.37 (t, 6H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 1.28-1.15 (m, 4H, $H_{3''}$); 0.82 (t, 6H, J = 7.2 Hz, $H_{4''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 136.6 (C_2), 132.9 (C_5), 132.2 ($C_{1'}$ and $C_{4'}$), 129.2 ($C_{2'}$, $C_{3'}$, $C_{5'}$ and $C_{6'}$), 112.0 (C_3), 109.9 (C_3), 59.3 (OCH_2CH_3), 43.9 ($C_{1''}$), 32.7 ($C_{2''}$), 19.7 ($C_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.5 ($C_{4''}$), 11.6 (C_2 -CH₃) ppm.

1,1'-[5,5'-(1,4-phenylene)bis(1-sec-butyl-2-methyl-1H-pyrrole-5,3-diyl)]diethanone (89)



Prepared from 1-(4-acetylphenyl)ethanone (162 mg, 1mmol), sec-butylamine (285 mg, 3.9 mmol) and pentane-2,4-dione (300 mg, 3 mmol);

halogenation reaction time: 1 h; yield: 363 mg (84%); white solid.

Mp: 178-181 °C.

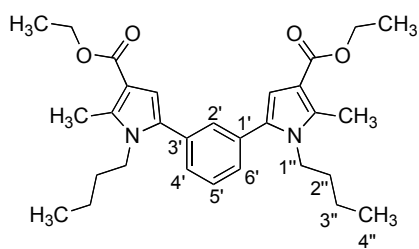
Elemental analysis (%) calcd for $C_{28}H_{36}N_2O_4$: C 77.74, H 8.39, N 6.48; found: C 77.76, H 8.30, N 6.43.

IR (neat) ν : 1654.2 (C=O) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.36 (s, 4H, C_5 -Ph); 6.49 (s, 2H, H_4); 4.38-4.23 (m, 4H, $H_{1''}$); 2.76 (s, 6H, C_2 -CH $_3$); 2.44 (s, 6H, COCH $_3$); 2.02-1.87 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.85-1.71 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.55 (dd, 6H, J = 7.1, 1.5 Hz, $C_{1''}$ -CH $_3$); 0.74 (td, 6H, J = 7.2, 2.0 Hz, $H_{3''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 195.3 (C=O), 136.0 (C_2), 133.7 (C_5), 132.9 ($C_{1'}$ and $C_{4'}$), 129.8 ($C_{2'}$, $C_{3'}$, $C_{5'}$ and $C_{6'}$), 121.3 (C_3), 110.9 (C_3), 54.5 ($C_{1''}$), 28.8 ($C_{2''}$), 28.7 (COCH $_3$), 20.6 ($C_{1''}$ -CH $_3$), 13.6 ($C_{3''}$), 11.1 (C_2 -CH $_3$) ppm.

Diethyl 5,5'-(1,3-biphenylene)bis(1-butyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate) (90)



Prepared from 1-(3-acetylphenyl)-ethanone (162 mg, 1 mmol), butylamine (285 mg, 3.9 mmol) and ethyl acetoacetate (390 mg, 3 mmol); halogenation reaction time: 1 h; yield:

413 mg (84%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{30}H_{40}N_2O_4$: C 73.14, H 8.18, N 5.69; found: C 73.02, H 8.10, N 5.75.

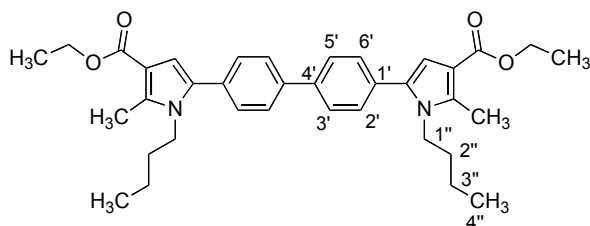
IR (neat) ν : 1699.0 (C=O), 1232.7 (C-O) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.49-7.31 (m, 4H, C_5 -Ph); 6.60 (s, 2H, H_4); 4.30 (q, 4H, J = 7.1 Hz, OCH $_2$ CH $_3$); 3.96-3.90 (m, 4H, $H_{1''}$); 2.64 (s, 6H, C_2 -CH $_3$);

1.60-1.47 (m, 4H, H_{2''}); 1.37 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.24-1.14 (m, 4H, H_{3''}); 0.81 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 136.6 (C₂), 132.9 (C₅), 133.4 (C_{1'} and C_{3'}), 130.1 (C_{5'}), 128.5 (C_{2'}), 128.1 (C_{4'} and C_{6'}), 112.0 (C₃), 110.0 (C₃), 59.3, (OCH₂CH₃), 43.9 (C_{1''}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.5 (C₂-CH₃) ppm.

Diethyl 5,5'-(biphenyl-4,4'-diyl)bis(1-butyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate) (91)



Prepared from 1-(4'-acetyl-biphenyl-4-yl)-ethanone (238 mg, 1 mmol), butylamine (285

mg, 3.9 mmol) and ethyl acetoacetate (390 mg, 3 mmol); halogenation reaction time: 2 h; yield: 534 mg (94%); yellow solid.

Mp: 178-181 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₃₆H₄₄N₂O₄: C 76.02, H 7.80, N 4.93; found: C 76.96, H 7.75, N 5.00.

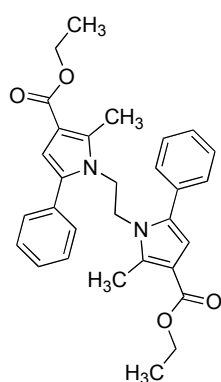
IR (neat) ν : 1697.8 (C=O), 1246.3 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.72 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz, H_{3'} and H_{5'}); 7.47 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz, H_{2'} and H_{6'}); 6.63 (s, 2H, H₄); 4.32 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 4.00-3.92 (m, 4H, H_{1''}); 2.66 (s, 6H, C₂-CH₃); 1.62-1.52 (m, 4H, H_{2''}); 1.39 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.31-1.18 (m, 4H, H_{3''}); 0.85 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 139.3 (C_{4'}), 136.6 (C₂), 133.0 (C₅), 132.2 (C_{1'}), 129.6 (C_{2'} and C_{6'}), 126.9 (C_{3'} and C_{5'}), 112.0 (C₃), 110.0 (C₃),

59.3, (OCH₂CH₃), 44.0 (C_{1''}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.6 (C₂-CH₃) ppm.

**Diethyl 1,1'-(ethyldiene)bis(2-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate)
(92)**



Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), ethylenediamine (51 mg, 0.85 mmol) and ethyl acetoacetate (85 mg, 130 mmol); yield: 145 mg (60%); white solid.

Mp: 224-226 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₃₀H₃₂N₂O₄: C 74.36, H 6.66, N 5.78; found: C 74.31, H 6.59, N 5.80.

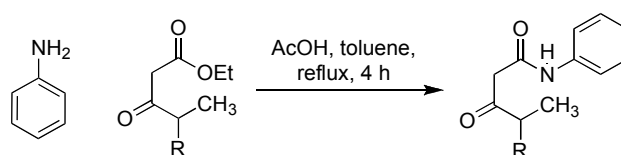
IR (neat) ν : 1701.6 (C=O), 1242.9 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.42- 7.36 (m, 6H, Ar); 7.20- 7.15 (m, 4H, Ar); 6.48 (s, 2H, H₄); 4.28 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.88 (s, 4H, NCH₂); 1.98 (s, 6H, C₂-CH₃); 1.36 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

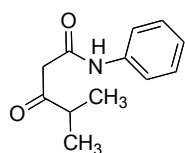
¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 136.1 (C₂), 133.0 (C₅), 132.0 (C_{1'}), 129.7 (C_{2'} and C_{6'}), 128.6 (C_{3'} and C_{5'}), 128.0 (C_{4'}), 112.4 (C₃), 110.3 (C₃), 59.3, (OCH₂CH₃), 43.1 (NCH₂), 14.5 (OCH₂CH₃), 10.2 (C₂-CH₃) ppm.

10.3. SYNTHESIS OF ATORVASTATIN

Preparation of β -ketoamide derivatives 94 and 96



A solution of the appropriate β -ketoester (5 mmol), aniline (511 mg, 5 mmol) and acetic acid (2 drops) in toluene (10 mL) was refluxed for 4h in a Dean-Stark trap. Upon cooling, the reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and, then washed with 0.5 N hydrochloric acid (2 x 5 mL), saturated sodium bicarbonate solution (2 x 5 mL), and brine (5 mL). The organic layer was dried and the solvent was removed under vacuum. Purification was achieved through silica gel column chromatography, using petroleum ether-ethyl acetate (9:1) as eluent.

4-Methyl-N-phenyl-3-oxopentanamide (94)

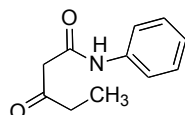
Prepared from ethyl 4-methyl-3-oxopentanoate (790 mg, 5 mmol); yield: 800 mg (78%); yellow viscous liquid.

IR (neat) ν : 3310.4 (N-H), 1711.8, 1666.1 (C=O), 1600.1 (N-C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9.27 (br s, 1H, NH); 7.59 (dd, 2H, $J = 8.3, 1.1$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.39-7.32 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 7.14 (tt, 1H, $J = 7.4, 1.1$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 3.65 (s, 2H, CH_2); 2.83-2.69 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH); 1.21 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 x CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 211.5 (C=O), 163.5 (CO_2NH), 137.5 ($\text{C}_{1'}$), 128.9 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 124.4 ($\text{C}_{4'}$), 120.0 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 46.8 (CH_2), 42.3 (CH), 17.7 (2 x CH_3) ppm.

These data are consistent with those described in the literature.¹⁸⁹

N-phenyl-3-oxopentanamide (96)

Prepared from ethyl 3-oxopentanoate (720 mg, 5 mmol); yield: 812 mg (85%); white solid.

Mp: 85- 87 °C.

IR (neat) ν : 3288.1 (N-H), 1713.9, 1658.6 (C=O), 1598.2 (N-C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9.20 (br s, 1H, NH); 7.54 (dd, 2H, $J = 8.8, 1.1$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.36-7.30 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 7.12 (td, 1H, $J = 7.4, 1.1$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 3.57 (s, 2H, H_2); 2.62 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_4); 1.12 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H_5) ppm.

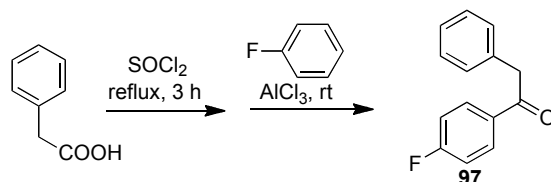
¹⁸⁹ Jendralla, H.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Granzer, E.; Kerekjarto, B. V.; Kessler, K.; Krause, R.; Schubert, W.; Wess, G. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 61.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 208.1 (C=O), 163.5 (CO₂NH), 137.5 (C_{1'}), 128.9 (C_{3'} and C_{5'}), 124.5 (C_{4'}), 120.1 (C_{2'} and C_{6'}), 48.7 (CH₂), 37.4 (C₄), 7.3 (C₅) ppm.

These data are consistent with those described in the literature¹⁹⁰

¹⁹⁰ Steinhuebel, D.; Sun, Y.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11316.

Preparation of 1-(*p*-fluorophenyl)-2-phenylethanone (**97**)



Phenylacetic acid (1.65 g, 12 mmol) was dissolved in an excess of thionyl chloride (1.75 mL, 24 mmol) and the mixture was refluxed for 3h. The excess of thionyl chloride was removed under vacuum. The oily residue was cooled to 0 °C and added dropwise to a cooled mixture of AlCl₃ (2.4 g, 18 mmol) and fluorobenzene (1.152 g, 12 mmol). The reaction was stirred for 45 min at room temperature and, then was quenched with cold 2N HCl solution (5 mL). The mixture was extracted with chloroform (3 x 30 mL). The organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution (10 mL), water (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. Recrystallization from methanol after solvent removal gave 2.13 g (83%) of **97** as a white solid.

Mp: 68-70 °C.

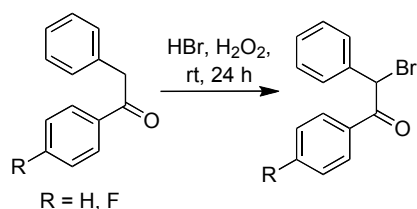
IR (neat) ν : 1685.2 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.11-8.05 (m, 2H, H_{2'} and H_{6'}); 7.42-7.26 (m, 5H, H_{3'}, H_{5'}, H_{2''}, H_{4''} and H_{6''}); 7.16 (t, 2H, J = 8.5 Hz, H_{3''} and H_{5''}); 4.30 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 195.9 (C=O), 165.6 (d, J = 271.6 Hz, C_{4'}), 134.2 (C_{1''}), 132.8 (d, J = 3.2 Hz, C_{1'}), 131.1 (d, J = 9.9 Hz, C_{2'} and C_{6'}), 129.3 (C_{2''} and C_{6''}), 128.6 (C_{3''} and C_{5''}), 126.9 (C_{4''}), 115.6 (d, J = 21.8 Hz, C_{3'} and C_{5'}), 43.4 (C₂) ppm.

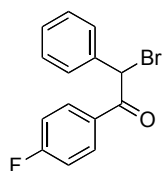
These data are consistent with those described in the literature.¹⁹¹

¹⁹¹ Ramajayam, R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; Balaraman, R.; Djaballah, H.; Shum, D.; Radu, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2004.

Preparation of α -bromoketones 98 and 99

To a round-bottomed flask, protected from light with aluminium foil, a suspension of the suitable ketone (10 mmol) in water (5 mL), a 48% aqueous solution of HBr (0.56 mL, 5 mmol) and a stirring bar were added. After stirring the reaction mixture at room temperature for 5 minutes, a 33% aqueous solution of H_2O_2 (0.51 mL, 5 mmol) was added. The additions of HBr and H_2O_2 were repeated twice within intervals of 2-3 h while the mixture was stirred. After 24 h, ethyl acetate (10 mL) was added and the organic layer was washed with a 10% solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether-ethyl ether (99:1), gave the desired bromides derivatives.¹⁹²

¹⁹² Podgoršek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. *Green Chem.* **2007**, 9, 1212.

2-Bromo-1-(*p*-fluorophenyl)-2-phenylethanone (98)

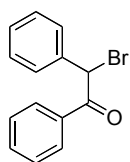
Prepared from 1-(*p*-fluorophenyl)-2-phenylethanone **97** (2.13 g, 10 mmol); yield: 2.365 g (81%), yellow oil.

IR (neat) ν : 1692.6 (C=O), 991.0 (C-Br) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.08-8.02 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.54 (dd, 2H, $J = 8.1, 1.9$ Hz, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$); 7.41-7.37 (m, 3H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$ and $\text{H}_{4'}$); 7.18-7.11 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$ and $\text{H}_{5''}$), 6.35 (s, 1H, CH-Br) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 189.5 (C=O), 165.8 (d, $J = 257.1$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 135.6 ($\text{C}_{1''}$), 131.7 (d, $J = 9.5$ Hz, $\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 131.3 (d, $J = 3.0$ Hz, $\text{C}_{1'}$), 129.2 ($\text{C}_{2''}$ and $\text{C}_{6''}$), 129.0 ($\text{C}_{3''}$, $\text{C}_{4''}$ and $\text{C}_{5''}$), 116.0 (d, $J = 22.0$ Hz, $\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 50.8 (CH-Br) ppm.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz) δ : (-103.81)-(-103.93) (m, 1F) ppm.

2-Bromo-1,2-diphenylethanone (99)

Prepared from 1,2-diphenylethanone (1.96 g, 10 mmol); yield: 2.59 g (95%); white solid.

Mp: 44-47 °C.

IR (neat) ν : 1690.8 (C=O), 990.3 (C-Br) cm^{-1} .

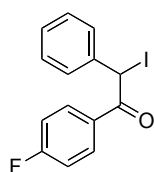
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.02 (dt, 2H, $J = 7.1, 1.2$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.61-7.35 (m, 8H, Ar-H); 6.42 (s, 1H, CH-Br) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 191.0 (C=O), 135.9 ($\text{C}_{1''}$), 134.1 ($\text{C}_{1'}$), 133.7 ($\text{C}_{4'}$), 129.1, 129.0 and 128.8 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{2''}$, $\text{C}_{3''}$, $\text{C}_{4''}$, $\text{C}_{5''}$ and $\text{C}_{6''}$), 51.0 (CH-Br) ppm.

Synthesis of 2-iodo diarylketones **95** and **100**

A solution of sodium iodide (1.1 eq) in anhydrous acetone (10 mL) was added to a solution of the starting α -halocarbonyl compound (1 eq) in the same solvent (20 mL). The formation of sodium bromide precipitate was observed instantly. The reaction was stirred at rt for 10 min and, then, filtered. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the expected iodide derivatives. No further purification was needed.

2-Iodo-1-(*p*-fluorophenyl)-2-phenylethanone (**95**)



Prepared from 2-bromo-1-(*p*-fluorophenyl)-2-phenylethanone **98** (2.64 g, 9 mmol); yield: 3.03 g (99%); reddish viscous liquid.

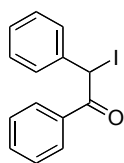
IR (neat) ν : 1680.5 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.11-8.03 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.63 (dd, 2H, J = 8.2, 1.7 Hz, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$); 7.41-7.23 (m, 3H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$ and $\text{H}_{4''}$); 7.16 (t, 2H, J = 8.2 Hz, $\text{H}_{3''}$ and $\text{H}_{5''}$); 6.60 (s, 1H, CH-I) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 190.7 (C=O), 165.8 (d, J = 256.7 Hz, $\text{C}_{4'}$), 137.1 ($\text{C}_{1''}$), 132.8 (d, J = 3.2 Hz, $\text{C}_{1'}$), 131.7 (d, J = 9.9 Hz, $\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 129.8 ($\text{C}_{2''}$ and $\text{C}_{6''}$), 128.9 ($\text{C}_{3''}$ and $\text{C}_{5''}$), 128.8 ($\text{C}_{4''}$), 116.0 (d, J = 22.1 Hz, $\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 27.6 (C_2) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz) δ : (-101.12)-(-104.24) (m, 1F) ppm.

2-Iodo-1,2-diphenylethanone (**100**)



Prepared from 2-bromo-1,2-diphenylethanone **99** (2.47 g, 9 mmol); yield: 2.90 g (99%); pale orange solid.

Mp: 91-93 °C.

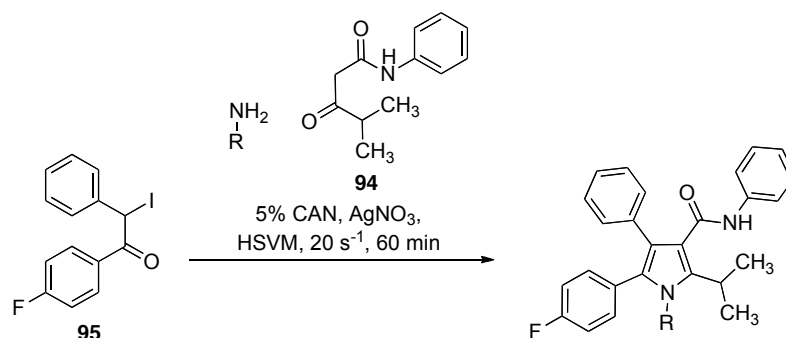
IR (neat) ν : 1680.1 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.04 (dt, 2H, J = 7.1, 1.2 Hz, H_{2'} and H_{6'}); 7.37-7.33 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'} and H_{5'}); 7.60-7.66 (m, 3H, H-Ar''); 7.46-7.57 (m, 2H, H-Ar''); 6.65 (s, 1H, CH-I) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 192.2 (C=O), 135.9 (C_{1''}), 137.3 (C_{1'}), 133.6 (C_{4'}), 129.5, 129.0, 128.8 and 128.7 (C_{2'}, C_{3'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{2''}, C_{3''}, C_{4''}, C_{5''} and C_{6''}), 27.8 (CH-I) ppm.

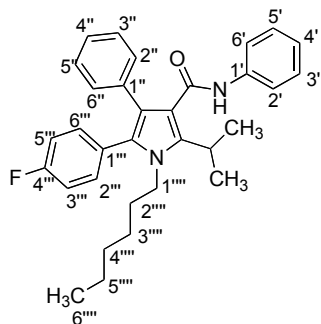
These data are consistent with those described in the literature.¹⁹³

¹⁹³ Dirania, M. K. M.; Hill, J. J. *Chem. Soc.* **1969**, 2144.

Preparation of atorvastatin analogues 101 and 102

To a ball mill vessel was added α -iodoketone **95** (340 mg, 1 mmol), along with a zirconium oxide ball. Then, a mixture of the suitable amine (1.95 mmol), β -ketoamide **94** (308 mg, 1.5 mmol) and ceric ammonium nitrate (CAN) (27 mg, 0.05 eq), previously stirred together at room temperature during 30 min, and silver nitrate (169 mg, 1 mmol) were added. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 s^{-1} for 60 min. The reaction vessel was cleansed with ethyl acetate (5 mL) and the suspension thus obtained was filtered to remove silver iodide. The organic layer was washed with water (2 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether/ethyl acetate mixture (9:1) afforded the desired pyrroles.

***N*-Phenyl-5-(4-fluorophenyl)-1-hexyl-2-isopropyl-4-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (101)**



Prepared from hexylamine (197 mg, 1.95 mmol); yield: 314 mg (65%); yellow viscous oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{32}H_{35}FN_2O$: C 79.63, H 7.31, N 5.80; found: C 79.42, H 7.02, N 5.64.

IR (neat) ν : 3323 (N-H), 1681 (C=O), 1599 (N-

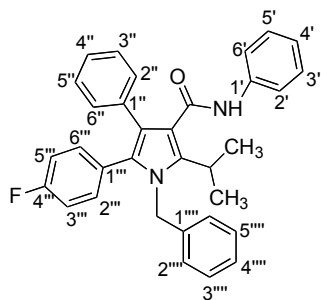
C=O) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.24-7.17 (m, 9H, Ar); 7.10-6.97 (m, 5H, Ar); 6.89 (br s, 1H, NH); 3.85-3.78 (m, 2H, $H_{1''}$); 3.60-3.47 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$); 1.61-1.55 (m, 2H, $H_{2''}$); 1.56 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz, $CH(CH_3)_2$); 1.36-1.17 (m, 6H, $H_{3''}, H_{4''}$ and $H_{5''}$); 0.85 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, $H_{6''}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 164.8 (C=O), 162.2 (d, $J = 246.1$ Hz, $C_{4''''}$), 141.3 (C_2), 138.4 ($C_{1'}$), 134.6 (C_5), 133.1 (d, $J = 8.1$ Hz, $C_{2''''}$ and $C_{6''''}$), 130.5 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 128.8 ($C_{1''}$), 128.6 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 128.4 (d, $J = 3.5$ Hz, $C_{1''''}$), 128.3 ($C_{3''}$ and $C_{5''}$), 126.5 ($C_{4''}$), 123.4 ($C_{4'}$), 121.6 (C_4), 119.5 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 115.2 (d, $J = 21.5$ Hz, $C_{3''''}$ and $C_{5''''}$), 115.0 (C_3), 44.6 ($C_{1''''}$), 31.5 ($C_{2''''}$), 29.6 ($C_{3''''}$), 26.3 ($C_{4''''}$), 26.2 ($CH(CH_3)_2$), 22.3 ($C_{5''''}$), 21.6 ($CH(CH_3)_2$), 13.8 ($C_{6''''}$) ppm.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 235 MHz) δ : (-114.17)-(-114.31) (m, 1F) ppm.

***N*-Phenyl-1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (102)**



Prepared from benzylamine (160 mg, 1.5 mmol); yield: 146 mg (30%); white solid.

Mp: 225-228 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{33}H_{29}FN_2O$: C 81.12, H 5.98, N 5.73; found: C 80.90, H 5.69, N 5.73.

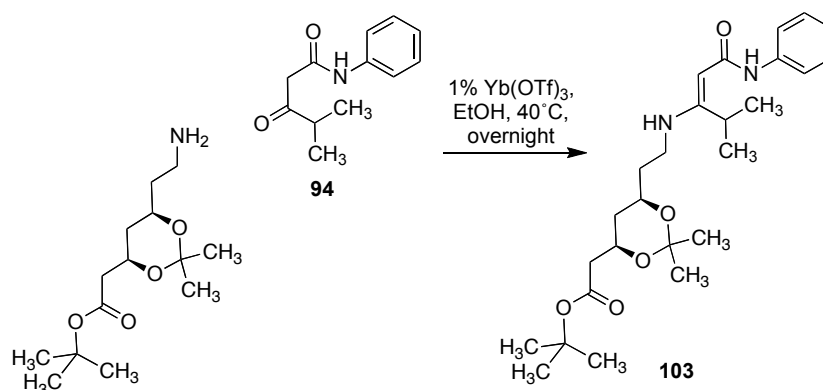
IR (neat) ν : 3409.9 (N-H), 1668.1 (C=O), 1526.7 (N-C=O), 1239.0 (C-N), 1157.1 (C-F) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.34-6.82 (m, 19H, N-Ph, C_4 -Ph and C_5 -Ph); 5.11 (s, CH_2); 3.36-3.24 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$); 1.43 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz, $CH(CH_3)_2$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 164.7 (C=O), 162.2 (d, $J = 246.2$ Hz, $C_{4''''}$), 142.0 (C_2), 138.3 ($C_{1'}$ and $C_{1''''}$), 134.5 (C_5), 132.9 (d, $J = 8.1$ Hz, $C_{2''''}$ and $C_{6''''}$), 130.5 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 129.4 ($C_{1''}$), 128.8 ($C_{3''''}$ and $C_{5''''}$), 128.7 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 128.4 ($C_{3''}$ and $C_{5''}$), 127.7 (d, $J = 3.4$ Hz, $C_{1''''}$), 127.3 ($C_{4''''}$), 126.6 ($C_{4''}$), 125.4 ($C_{2''''}$ and $C_{6''''}$), 123.5 ($C_{4'}$), 121.8 (C_4), 119.6 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 115.8 (C_3), 115.1 (d, $J = 21.3$ Hz, $C_{3''''}$ and $C_{5''''}$), 48.0 (CH_2), 26.6 ($CH(CH_3)_2$), 21.3 ($CH(CH_3)_2$) ppm.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 235 MHz) δ : (-114.06)-(-114.18) (m, 1F) ppm.

Preparation of β -enaminone **103**



To a solution of commercially available *tert*-butyl-[6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]acetate (191 mg, 0.7 mmol) and compound **94** (143 mg, 0.7 mmol) in ethanol (0.5 mL) was added ytterbium triflate (4 mg, 0.007 mmol) and the reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. Afterwards, the ethanol was removed and the oily residue was dissolved in ethyl acetate (5 mL) and washed with water (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to yield the crude **103** as a yellow oil, which was used without purification.

$[\alpha]_D^{20}$: + 12.4–12.8 (CHCl₃, 0.012 g/mL).

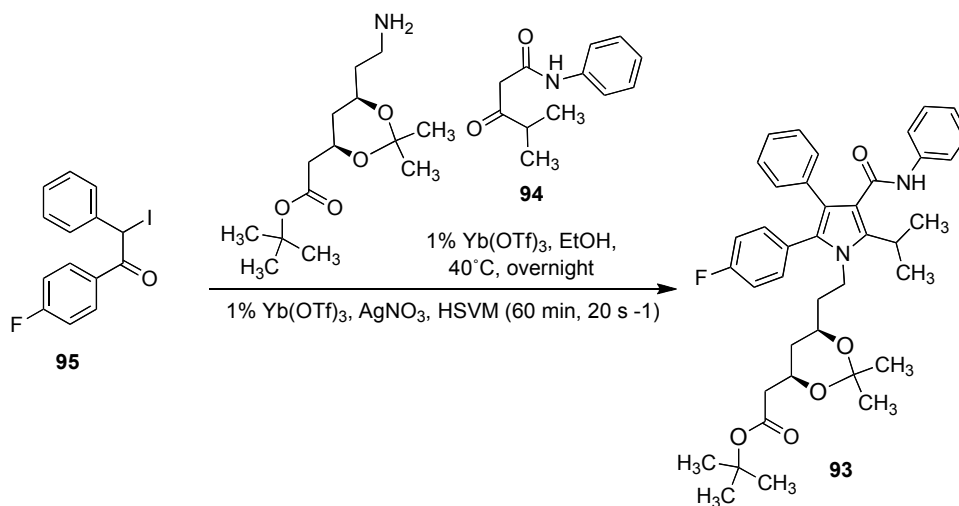
IR (neat) ν : 3331.6 (N–H), 1726.3, 1677.8 (C=O), 1596.0 (N–C=O), 1254.5 (C–O) cm^{–1}

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9.37 (br s, 1H, NH); 7.46 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_{2'''} and H_{6'''}); 7.29 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H_{3'''} and H_{5'''}); 7.02 (t, 1H, J = 7.3 Hz, H_{4'''}); 6.72 (br s, 2H, NH₂); 4.47 (s, 1H, H_{1''}); 4.33–4.22 (m, 1H, H_{4'}), 4.07–3.96 (m, 1H, H_{6'}), 3.74 (q, 2H, J = 7.0 Hz, NH–CH₂CH₂); 3.42–3.29 (m, 2H, H₂), 2.75–2.69 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.38 (qd, 2H, J = 15.0, 7.0 Hz, H_{5'}); 1.72 (q, 2H, J =

6.0 Hz, NH-CH₂CH₂); 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.27 (s, 6H, 2 x C₂'-CH₃); 1.16 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 170.3 (CONHPh), 170.1 (CO₂^tBu), 169.6 (C₂''), 139.3 (C₁'), 128.7 (C₂''' and C₆'''), 122.5 (C₄'''), 119.5 (C₃''' and C₅'''), 98.7 (C₂'), 80.6 (C(CH₃)₃), 79.8 (C₁''), 66.1 (C₆'), 65.7 (C₄'), 42.6 (NH-CH₂CH₂), 37.7 (C₅'), 37.2 (C₂), 36.4 (NH-CH₂CH₂), 28.4 (CH(CH₃)₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 21.5 (CH(CH₃)₂), 21.4 (2 x C₂'-CH₃) ppm.

Synthesis of protected atorvastatin **93**



α -Iodoketone **95** (102 mg, 0.3 mmol) was added to a ball mill vessel, followed by ytterbium triflate (2 mg, 0.003 mmol) and silver nitrate (51 mg, 0.5 mmol). Then, the mixture of chiral amine and **94** (230 mg, 0.5 mmol), previously stirred at 40 °C overnight in ethanol (0.5 mL), was also added to the reaction vessel and the solvent was evaporated under a stream of argon. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 Hz for 60 min. After cleansing the reaction mixture from the ball mill vessel with ethyl acetate (5 mL), the suspension obtained was filtered and the organic layer was washed with water (2 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. Finally, the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification was achieved through silica gel column chromatography, using a mixture of petroleum ether-ethyl acetate (8:2) as eluent to yield 79 mg (40%) of compound **93** as a yellow solid.

Mp: 72-74 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: + 5.2-5.5 (CHCl₃, 0.015 g/mL).

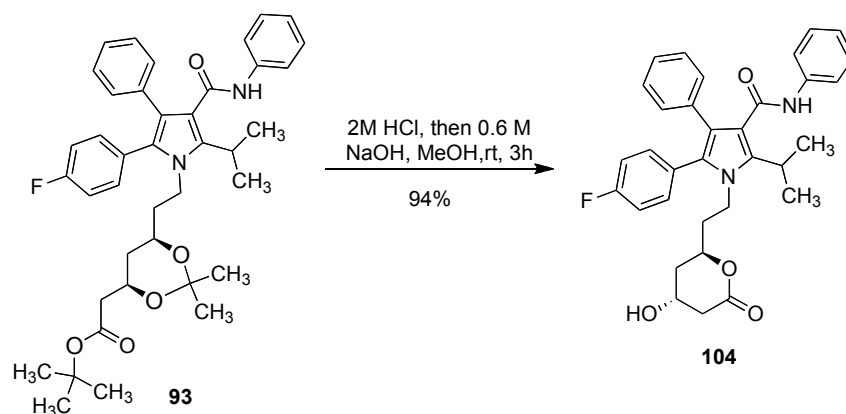
IR (neat) ν : 3314.9 (N-H), 1724.5, 1667.6 (C=O), 1599.6 (N-C=O), 1231.1 (C-O), 1158.5 (C-F) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.24-6.94 (m, 14H, N-Ph, C₄-Ph and C₅-Ph); 6.88 (br s, 1H, NH); 4.24-4.04 (m, 2H, NH-CH₂CH₂); 3.93- 3.81 (m, 1H, H_{6'}); 3.77-3.69 (m, 1H, H_{4'}); 3.60-3.54 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.34 (qd, 2H, J = 15.3, 6.2 Hz, H_{5'}); 1.73-1.65 (m, 4H, NH-CH₂CH₂ and CH₂CO₂^tBu); 1.55 (d, 6H, J = 7.1 Hz, CH(CH₃)₂); 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.39 (s, 3H, C_{2'}-CH₃); 1.32 (s, 3H, C_{2''}-CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 170.2 (C=O), 164.8 (C=O), 162.2 (d, J = 246.2 Hz, C_{4'''}), 141.5 (C₂), 138.3 (C_{1'}), 134.6 (C₅), 133.1 (d, J = 8.1 Hz, C_{2'''} and C_{6'''}), 130.5 (C_{2''} and C_{6''}), 128.7 (C_{1''}), 128.6 (C_{2'} and C_{6'}), 128.3 (C_{3''} and C_{5''}), 128.2 (d, J = 3.4 Hz, C_{1'''}), 126.5 (C_{4''}), 123.5 (C_{4'}), 121.7 (C₄), 119.5 (C_{3'} and C_{5'}), 115.3 (d, J = 21.3 Hz, C_{3'''}, C_{5'''} and C₃), 98.6 (C_{2''''}), 80.7 (C(CH₃)₃), 66.3 (C_{6''''}), 65.8 (C_{4''''}), 42.4 (NH-CH₂CH₂), 40.8 (C_{5''''}), 38.0 (CH₂CO₂^tBu), 35.9 (NH-CH₂CH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 26.0 (CH(CH₃)₂), 21.7 (CH(CH₃)₂), 21.5 (CH(CH₃)₂), 19.6 (2 x C_{2'-}CH₃) ppm.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz) δ : (-114.08)-(-114.20) (m, 1F) ppm.

Atorvastatin lactone (**104**)



To a solution of compound **93** (79 mg, 0.12 mmol) in methanol (1 mL), 2M hydrochloric acid (0.15 mL) was added and the mixture was stirred for 2 h, followed by the addition of an extra amount of 0.15 mL of 2M HCl and the stirring was maintained for another hour. Then, 0.6M NaOH (2 mL) was added and after 2 h, the methanol was removed. Ethyl ether (5 mL) and water (5 mL) were added to the residue and the aqueous layer was extracted with a mixture of ethyl acetate and hexane (1:1, 6 mL). Thereafter, 2M aqueous HCl was added to the aqueous layer until its pH was neutral and it was then extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 63 mg (94%) of atorvastatin lactone **104**.

Mp: 150-153 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 73.31; H, 6.15; N, 5.18.

Found: C, 73.66; H, 6.12; N, 5.32.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 24.2-24.4 (CHCl₃, 0.010 g/mL). Lit.¹⁹⁴ + 25.5 (CHCl₃, 0.20 g/mL).
Lit.¹⁹⁵ + 26.05 (CHCl₃, 0.010 g/mL).

IR (neat) ν = 3406.9 (N-H), 1715.1, 1651.8 (C=O), 1596.6 (N-C=O), 12480.8 (C-O), 1157.0 (C-F) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.24-6.96 (m, 14H); 6.91 (br s, 1H); 4.20-3.90 (m, 1H); 4.25- 4.09 (m, 3H); 3.61- 3.55 (m, 1H); 2.67- 2.62 (m, 2H); 1.54- 1.45 (m, 2H); 1.89-1.78 (m, 2H); 1.67-1.57 (m, 6H) ppm.

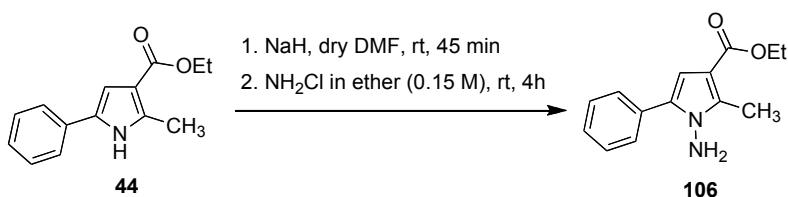
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ = 169.4 (C), 163.1, 162.3 (d, J = 272.8 Hz, C), 141.3 (C), 138.2 (C), 134.3 (C), 133.0 (d, J = 8.1 Hz, CH), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (d, J = 3.9 Hz, C), 126.6 (CH), 123.7 (CH), 119.6 (CH), 115.6 (d, J = 21.7 Hz, C), 115.6 (C) 73.0 (CH), 65.5 (CH), 42.4 (CH₂), 40.7 (CH₂), 38.5 (CH₂), 37.1 (CH₂), 35.6 (CH₂), 26.1 (CH), 22.0 (CH₃), 21.7 (CH₃) ppm.

¹⁹⁴ Sawant, P.; Maier, M.E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9738.

¹⁹⁵ Baumann, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2283.

10.4 SYNTHESIS OF PYRROLE-ISONIAZIDE HYBRIDS

Ethyl 1-amino-2-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**106**)



Preparation of anhydrous ethereal monochloroamine

NH₄Cl (3 g, 56 mmol) in ether (110 mL) was cooled to -5 °C, and concentrated NH₄OH (4.7 mL) was added via pipet. Commercial bleach (72 mL) was, then, added via addition funnel over 15 min. The mixture was stirred for 15 min, the layers were separated and the organic layer was washed with brine (1 x 35 mL) and dried over powdered CaCl₂ in a freezer for 1 h and stored at 40 °C. Approximate concentration is 0.15 M.

Pyrrole amination

To a solution of pyrrole **44** (229 mg, 1 mmol) in DMF (2 mL) was added NaH (36 mg, 1.5 mmol) and the reaction was stirred for 45 min at room temperature. NH₂Cl (8 mL, c = 0.15 M in ether) was added via syringe. The reaction was monitored by TLC until completion. The reaction was, then, quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL), diluted with water and extracted with ethyl ether (3 x 5 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to give 207 mg (85%) of **106** as a yellow oil.

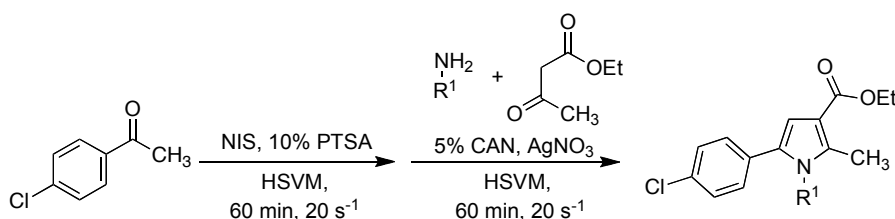
Elemental analysis (%) calcd for C₁₄H₁₆N₂O₂: C 68.83, H 6.60, N 11.47; found: C 68.50, H 6.67, N 11.52.

IR (neat) ν : 3349.8 (N-H), 1683.1 (C=O), 1248.1 cm⁻¹.

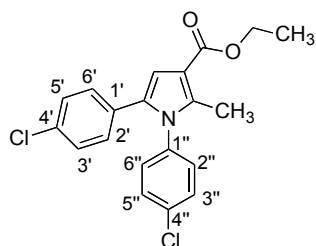
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.39-7.30 (m, 5H, $\text{C}_5\text{-Ph}$); 6.50 (s, 1H, H_4); 4.39 (br s, 2H, NH_2); 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.52 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.4 (C=O), 137.5 (C_2), 132.7 (C_5), 131.6 ($\text{C}_{1'}$), 128.5 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$ and $\text{C}_{6'}$), 127.3 ($\text{C}_{4'}$), 109.3 (C_3), 107.1 (C_4), 59.4 (OCH_2CH_3), 14.4 (OCH_2CH_3), 11.0 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Synthesis of ethyl 5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate derivatives **105 and **107****



2-(*p*-Chlorophenyl)ethanone (154 mg, 1 mmol), *N*-iodosuccinimide (NIS, 225 mg, 1 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid (18 mg, 10% mmol) were added to a ball mill vessel, along with a zirconium oxide ball. The vessel was fixed to a horizontal vibratory arm and it was allowed to vibrate for 60 min at a frequency of 20 s⁻¹. Then, a mixture of the corresponding amine (1.5 mmol), ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol) and cerium(IV) ammonium nitrate (CAN, 27 mg, 5% mmol), previously stirred at room temperature during 30 min, and silver nitrate (169 mg, 1 mmol) were added to the reaction vessel. The reaction was subjected to the vibratory movement at the same frequency for 60 min. Then, the reaction vessel was cleansed with ethyl acetate and the obtained suspension was filtered to remove silver iodide. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture afforded the desired pyrroles **105** and **107**.

Ethyl 1,5-bis(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (105)

Prepared from *p*-chloroaniline (191 mg, 1.5 mmol); yield: 296 mg (79%); yellow solid.

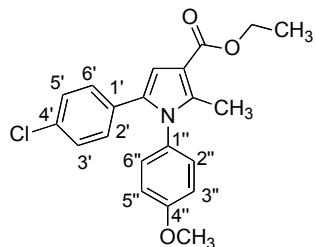
Mp: 123-127 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₄H₁₇Cl₂NO₂: C 64.18, H 4.58, N 3.74; found: C 63.60, H 4.50, N 3.98.

IR (neat) ν : 1701.7 (C=O), 1229.5 (C-O), 1088.7 and 1073.7 (C-Cl) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.41 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{3'} and H_{5'}); 7.16 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{2'} and H_{6'}); 7.09 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{3''} and H_{5''}); 6.99 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{2''} and H_{6''}); 6.81 (s, 1H, H₄); 4.35 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.42 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 138.2 (C₂), 136.3 (C_{1''}), 134.4 (C₅), 132.6 (C_{4'} and C_{4''}), 130.5 (C_{1'}), 129.6 (C_{3'}, C_{5'}, C_{3''} and C_{5''}), 129.2 (C_{2''} and C_{6''}), 128.4 (C_{2'} and C_{6'}), 113.3 (C₃), 110.6 (C₄), 59.7 (OCH₂CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃), 12.5 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 5-(*p*-chlorophenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (107)

Prepared from *p*-anisidine (185 mg, 1.5 mmol); yield: 229 mg (62%); white solid.

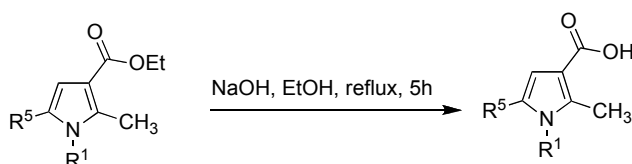
Mp: 108-111 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₁H₂₀ClNO₃: C 68.20, H 5.45, N 3.79; found: C 68.00, H 5.36, N 3.90.

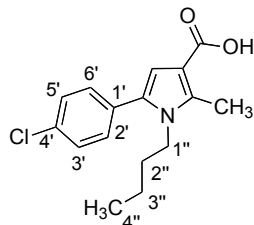
IR (neat) ν : 1699.3 (C=O), 1227.4 (C-O), 1076.3 (C-Cl) cm⁻¹

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$); 7.07 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, $\text{H}_{3''}$ and $\text{H}_{5''}$); 7.00 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$); 6.80 (s, 1H, H_4); 4.35 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 2.41 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$) 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.4 (C=O), 159.3 ($\text{C}_{4''}$), 138.7 (C_2), 132.7 (C_5), 132.3 ($\text{C}_{4'}$), 130.9, 130.5 ($\text{C}_{1'}$ and $\text{C}_{1''}$), 129.4 and 129.2 ($\text{C}_{3'}$, C_5' , $\text{C}_{3''}$ and $\text{C}_{5''}$), 128.3 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 114.4 ($\text{C}_{2''}$ and $\text{C}_{6''}$), 112.7 (C_3), 110.0 (C_4), 59.5 (OCH_2CH_3), 55.4 (OCH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 12.4 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Preparation of 5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid derivatives 108-110

The suitable pyrrole derivative (1 mmol) was dissolved in ethanol (3 mL) and a solution of 5M NaOH was added (10 eq). Then the mixture was refluxed for 5h. After completion of the reaction, the suspension obtained was filtrated and the solid residue was suspended in ethyl acetate (5 mL) and neutralized with a solution of 1M HCl (the precipitate disappeared). The organic layer was washed with water (3 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent gave the desired pyrrole-3-carboxylic acid derivatives.

1-Butyl-5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (108)

Prepared from pyrrole **2** (315 mg, 1 mmol); yield: 270 mg (93%); white solid.

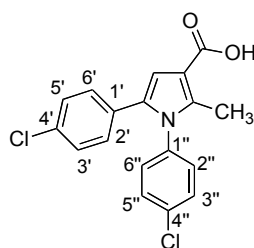
Mp: 179-181°C.

Elemental analysis (%) calcd for C₁₆H₁₈ClNO₂: C 65.86, H 6.22, N 4.80; found: C 65.80, H 6.15, N 4.77.

IR (neat) ν : 2959.8 (O-H), 1660.6 (C=O), 1091.7 (C-Cl) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.42 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 7.31 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{2'} and H_{6'}); 6.62 (s, 1H, H₄); 3.92-3.85 (m, 2H, H_{1''}); 2.65 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.57-1.46 (m, 2H, H_{2''}); 1.28-1.12 (m, 2H, H_{3''}); 0.84 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 170.7 (C=O), 138.0 (C₂), 133.6 (C₅), 132.4 (C_{4'}), 131.4 (C_{1'}), 130.6 (C_{2'} and C_{6'}), 128.7 (C_{3'} and C_{5'}), 111.2 (C₃), 110.7 (C₄), 44.0 (C_{1''}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 13.5 (C_{4''}), 11.7 (C₂-CH₃) ppm.

1,5-Bis(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (109)

Prepared from pyrrole **105** (374 mg, 1 mmol); yield: 280 mg (81%); yellow oil.

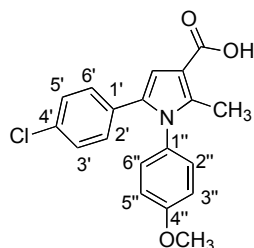
Elemental analysis (%) calcd for C₁₈H₁₃Cl₂NO₂: C 62.45, H 3.78, N 4.05; found: C 62.72, H 3.85, N 4.06.

IR (neat) ν : 1662.8 (C=O), 1081.9 (C-Cl) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.42 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 7.20 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{3''} and H_{5''}); 7.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{2'} and H_{6'}); 6.99 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{2''} and H_{6''}); 6.87 (s, 1H, H₄); 2.45 (s, 3H, C₂-CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 167.6 (C=O), 136.2 (C₂), 134.6 (C₅), 133.1 (C_{1''}), 132.9 (C_{4'} and C_{4''}), 130.3 (C_{1'}), 129.7 and 129.6 (C_{3'}, C_{5'}, C_{3''} and C_{5''}), 129.3 (C_{2''} and C_{6''}), 128.5 (C_{2'} and C_{6'}), 111.1 (C₄), 108.8 (C₃), 12.7 (C₂-CH₃) ppm.

5-(*p*-Chlorophenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (110**)**



Prepared from pyrrole **107** (369 mg, 1 mmol); yield: 283 mg (83%); white solid.

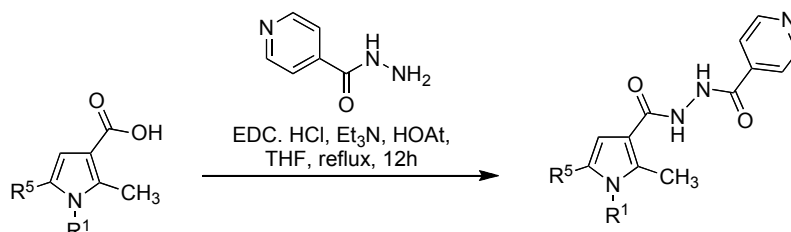
Mp: 186-188 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{19}H_{16}ClNO_3$: C 66.77, H 4.72, N 4.10; found: C 66.11, H 5.06, N 4.21.

IR (neat) ν : 2960.8 (O-H), 1667.4 (C=O), 1248.8 (C-O), 1090.3 (C-Cl) cm^{-1} .

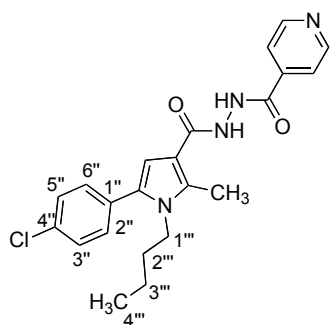
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.16 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $H_{3'}$ and $H_{5'}$); 7.09 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, $H_{3''}$ and $H_{5''}$); 7.01 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $H_{2'}$ and $H_{6'}$); 6.97 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, $H_{2''}$ and $H_{6''}$); 6.86 (s, 1H, H_4); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 2.43 (s, 3H, C_2-CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 170.5 (C=O), 159.4 ($C_{4''}$), 140.1 (C_2), 133.2 (C_5), 132.5 ($C_{4'}$), 130.7 and 130.4 ($C_{1'}$ and $C_{1''}$), 129.4 and 129.2 ($C_{3'}$, $C_{5'}$, $C_{3''}$ and $C_{5''}$), 128.3 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 114.5 ($C_{2''}$ and $C_{6''}$), 111.8 (C_3), 110.6 (C_4), 55.5 (OCH_3) 12.6 (C_2-CH_3) ppm.

Preparation of the isonicotinohydrazide derivatives 111-113

To a solution of the suitable pyrrole derivative (0.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI.HCl, 1 eq), and isoniazide (1eq) in dry THF (3 mL), was added Et₃N (0.02 mL, 2 eq), followed by the addition of 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, in 0.6M DMF, 0.16 mL, 1 eq). The reaction mixture was refluxed for 12 hours. Then, the solvent was removed under reduce pressure and chloroform (3 mL) was added. The obtained precipitate was recrystallized in ethanol, providing the expected hydrazides **111-113**.

***N'*-[1-Butyl-5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carbonyl]-isonicotinohydrazide (111)**



Prepared from pyrrole **108** (158 mg, 0.5 mmol); yield: 150 mg (73%); yellow solid.

Mp: 154-157 °C.

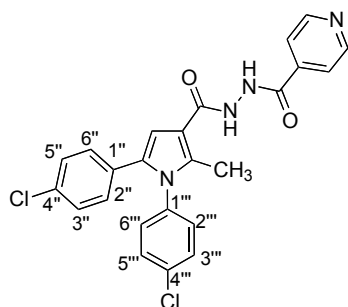
Elemental analysis (%) calcd for C₂₂H₂₃ClN₄O₂: C 64.31, H 5.64, N 13.64; found: C 64.20, H 5.62, N 13.61.

IR (neat) ν : 3226.3 (N-H), 1636.0 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (MeOD, 250 MHz) δ : 8.73 (dd, 2H, *J* = 4.7, 1.4 Hz, H₂ and H₆); 7.87 (dd, 2H, *J* = 4.7, 1.4 Hz, H₃ and H₅); 7.48-7.37 (m, 4H, *p*-ClPh); 6.57 (s, 1H, H_{4'}); 4.00- 3.94 (m, 2H, H_{1'''}); 2.61 (s, 3H, C_{2'}-CH₃); 1.55-1.43 (m, 2H, H_{2'''}); 1.24- 1.09 (m, 2H, H_{3'''}); 0.80 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H_{4'''}) ppm.

¹³C NMR (MeOD, 63 MHz) δ : 167.6 (2 x C=O), 151.3 (C₂ and C₆), 142.6 (C₄), 137.7 (C_{2'}), 134.9 (C_{5'}), 134.0 (C_{1''}), 133.6 (C_{4''}), 132.2 (C_{3''} and C_{5''}), 130.1 (C_{2''} and C_{6''}), 123.5 (C₃ and C₅), 113.7 (C_{3'}), 109.0 (C_{4'}), 45.0 (C_{1'''}), 34.1 (C_{2'''}), 20.9 (C_{3'''}), 14.1 (C_{4'''}), 12.0 (C_{2'}-CH₃) ppm.

***N'*-[1,5-Bis(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carbonyl]-isonicotinohydrazide (112)**



Prepared from pyrrole **109** (172 mg, 0.5 mmol); yield: 141 mg (61%); white solid.

Mp: 182-184 °C.

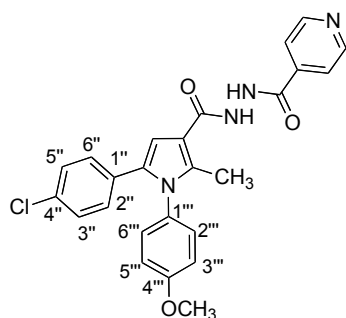
Elemental analysis (%) calcd for C₂₄H₁₈Cl₂N₄O₂: C 61.95, H 3.90, N 12.04; found: C 60.58, H 3.93, N 11.68.

IR (neat) ν : 3200.7 (N-H), 1633.2 (C=O), 1266.9 (C-N) cm⁻¹

¹H NMR (MeOD, 250 MHz) δ : 8.78 (dd, 2H, J = 4.7, 1.5 Hz, H₂ and H₆); 7.93 (dd, 2H, J = 4.7, 1.5 Hz, H₃ and H₅); 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{3''} and H_{5''}); 7.25 (d, 4H, J = 8.7 Hz, H_{3'''}, H_{5'''}, H_{2''} and H_{6''}); 7.11 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{2'''} and H_{6'''}); 6.89 (s, 1H, H_{4'}); 2.43 (s, 3H, C_{2'}-CH₃) ppm.

¹³C NMR (MeOD, 63 MHz) δ : 167.7 and 167.6 (2 x C=O), 151.4 (C₂ and C₆), 142.5 (C₄), 139.0 (C_{2'}), 138.1 (C_{1'''}), 136.0 (C_{4'''}), 134.6 (C_{5'}), 134.2 (C_{1''}), 132.6 (C_{4''}), 131.7 (C_{3''} and C_{5''}), 131.1 (C_{3'''} and C_{5'''}), 131.0 (C_{2''} and C_{6''}), 129.7 (C_{2'''} and C_{6'''}), 123.5 (C₃ and C₅), 114.9 (C_{3'}), 109.5 (C_{4'}), 12.9 (C_{2'}-CH₃) ppm.

***N'*-[5-(*p*-Chlorophenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carbonyl]isonicotinohydrazide (113)**



Prepared from pyrrole **110** (171 mg, 0.5 mmol); yield: 179 mg (78%); white solid.

Mp: 172-173 °C.

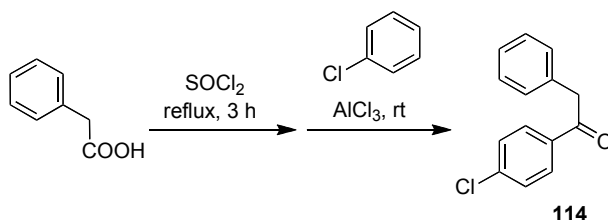
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₁ClN₄O₂: C 65.15, H 4.59, N 12.16; found: C 63.35, H 4.65, N 11.97.

IR (neat) ν : 3216.4 (N-H), 1630.4 (C=O), 1247.4 (C-N), 1090.3 (C-Cl) cm⁻¹.

¹H NMR (MeOD, 250 MHz) δ : 8.78 (dd, 2H, J = 4.5, 1.6 Hz, H₂ and H₆); 7.93 (dd, 2H, J = 4.5, 1.6 Hz, H₃ and H₅); 7.22 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{3''} and H_{5''}); 7.18-7.10 (m, 4H, H_{3'''}, H_{5'''}, H_{2''} and H_{6''}); 7.04 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{2'''} and H_{6'''}); 6.87 (s, 1H, H_{4'}); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 2.41 (s, 3H, C_{2'}-CH₃); ppm.

¹³C NMR (MeOD, 63 MHz) δ : 167.6 and 167.4 (2 x C=O), 161.2 (C_{4'''}), 151.1 (C₂ and C₆), 142.3 (C₄), 139.1 (C_{2'}), 134.4 (C_{5'}), 133.6 (C_{1''}), 132.6 (C_{4''}), 131.7 (C_{1'''}), 130.8 (C_{3''} and C_{5''}), 130.6 (C_{3'''} and C_{5'''}), 129.2 (C_{2''} and C_{6''}), 123.2 (C₃ and C₅), 115.6 (C_{2'''} and C_{6'''}), 114.0 (C_{3'}), 108.6 (C_{4'}), 12.6 (C_{2'}-CH₃) ppm.

Preparation of 1-(*p*-chlorophenyl)-2-phenylethanone (114)



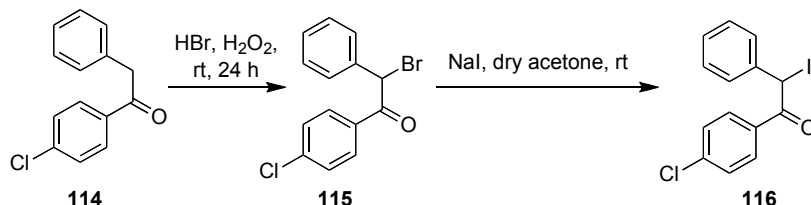
Phenylacetic acid (1.1 g, 8 mmol) was dissolved in excess quantity of thionyl chloride (1.2 mL, 16 mmol) and the mixture was refluxed for 3h. The excess of thionyl chloride was recovered under vacuum. The obtained residue was cooled and added dropwise into the cooled mixture of AlCl_3 (1.6 g, 12 mmol) and chlorobenzene (0.9 g, 8 mmol). The reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature and, then was quenched with cold-HCl. The mixture was extracted with chloroform (3 x 20 mL). The organic phase was washed with sodium bicarbonate solution, water and dried over anhydrous sodium sulphate. Recrystallization from methanol after solvent removal gave 1.62 g (88%) of **114** as a white solid.

Mp: 95-97 °C.

IR (neat) ν : 1688.2 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (dt, 2H, $J = 8.7, 2.5$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.49-7.42 (m, 2H, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$), 7.40-7.26 (m, 2H, Ar); 4.29 (s, 2H, CH_2) ppm.¹⁹⁶

Synthesis of 1-(*p*-chlorophenyl)-2-iodo-2-phenylethanone (116)



*Bromination of 1-(p-chlorophenyl)-2-phenylethanone **114**.*

To a round-bottomed flask, protected from light with aluminium foil, a suspension of 1-(p-chlorophenyl)-2-phenylethanone **114** (1.15 g, 5 mmol) in water (5 mL), a 48% aqueous solution of HBr (0.56 mL, 5 mmol) and a stirring bar were added. After stirring the reaction mixture at room temperature for 5 minutes, a 33% aqueous solution of H₂O₂ (0.51 mL, 5 mmol) was added. The additions of HBr and H₂O₂ were repeated twice within intervals of 2-3 h while the mixture was stirred. After 24 h, ethyl acetate (10 mL) was added and the organic layer was washed with a 10% solution of Na₂S₂O₃ (5 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether-ethyl ether (99:1), gave 1.3 g (85%) of the desired bromide **115** as a white solid.¹⁹⁷

*Iodination of 2-bromo-1-(p-chlorophenyl)-2-phenylethanone **115**.*

A solution of sodium iodide (0.6 g, 3.9 mmol) in anhydrous acetone (10 mL) was added to a solution of compound **115** (1.08 g, 3.5 mmol) in the same solvent (20 mL). The formation of sodium bromide precipitate was observed instantly. The reaction was stirred at rt for 10 min and, then,

¹⁹⁷ Podgoršek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. *Green Chem.* **2007**, 9, 1212.

filtered. Removal of the solvent under reduced pressure afforded 1.2 g (99%) of the expected iodide **116** as a reddish liquid. No further purification was needed.

Data for compound **115**

Mp: 58-59 °C

IR (neat) ν : 1691.6(C=O), 1092.9 (C-Cl), 992.6 (C-Br) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.54 (dd, 2H, $J = 8.0, 2.0$ Hz, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$); 7.47-7.36 (m, 5H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$ and $\text{H}_{4''}$), 6.34 (s, 1H, CH-Br) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 190.0 (C=O), 140.2 ($\text{C}_{4'}$), 135.5 ($\text{C}_{1''}$), 130.5 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 132.4 ($\text{C}_{1'}$), 129.2, 129.1, 129.0 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{2''}$, $\text{C}_{3''}$, $\text{C}_{4''}$, $\text{C}_{5''}$ and $\text{C}_{6''}$), 50.8 (CH-Br) ppm.¹⁹⁸

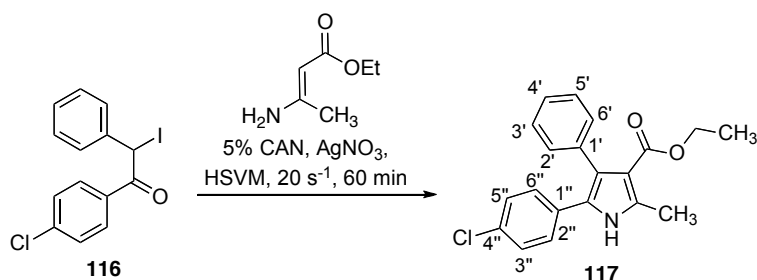
Data for compound **116**

IR (neat) $\nu = 1690.5(\text{C}=\text{O})$, 1091.9 (C-Cl) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) $\delta = 8.00$ -7.92 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{6'}$); 7.62-7.42 (m, 2H, $J = 8.0, 2.0$ Hz, $\text{H}_{2''}$ and $\text{H}_{6''}$); 7.41- 7.31 (m, 5H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$ and $\text{H}_{4''}$); 6.60 (s, 1H, CH-I) ppm.

¹⁹⁸ Epple, R.; Cow, C.; Xie, Y.; Azimioara, M.; Russo, R.; Wang, X.; Wityak, J.; Karanewsky, D.S.; Tuntland, T.; Nguyễn-Trân, V. T. B.; Ngo, C. C.; Huang, D.; Saez, E.; Spalding, T.; Gerken, A.; Iskandar, M.; Seidel, H. M.; Tian, S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 77.

Synthesis of ethyl 5-(*p*-chlorophenyl)-2-methyl-4-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (117**)**



To a ball mill vessel was added α -iodoketone **116** (355 mg, 1 mmol), along with a zirconium oxide ball. Then, ethyl aminocrotonate (194 mg, 1.5 mmol), ceric ammonium nitrate (CAN) (27 mg, 0.05 eq) and silver nitrate (169 mg, 1 mmol) were added. The vessel was fitted to one of the horizontal vibratory arms of the ball mill, while the other arm was occupied with an empty vessel. The ball mill was set to vibrate at a frequency of 20 s^{-1} for 60 min. The reaction vessel was cleansed with ethyl acetate (5 mL) and the suspension thus obtained was filtered to remove silver iodide. The organic layer was washed with water (2 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether/ethyl acetate mixture (8:2) provided 173 mg (51%) of the desired pyrrole **117** as a yellowish solid.

Mp: 232-234 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C 70.69, H 5.34, N 4.12; found: C 70.19, H 5.30, N 4.06.

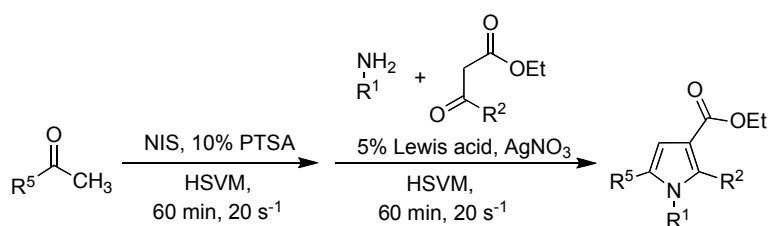
IR (neat) ν : 3292.9 (N-H), 1672.4 (C=O), 1093.9 (C-Cl) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.39 (br s, 1H, NH); 7.33-7.22 (m, 5H, C₄-Ph); 7.18 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{3''} and H_{5''}); 7.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{2''} and H_{6''}); 4.10 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.63 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.06 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.5 (C=O), 135.7 (C₂), 135.0 (C₅), 132.1 (C_{1'}), 131.4 (C_{2'} and C_{6'}), 131.2 (C_{1''}), 130.6 (C_{2''} and C_{6''}), 128.0 (C_{3''} and C_{5''}), 127.4 (C_{4''}), 126.7 (C_{3'} and C_{5'}), 126.5 (C_{4'}), 123.8 (C₄), 112.7 (C₃), 59.3 (OCH₂CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 13.8 (C₂-CH₃) ppm.

10.5 Aplicación de la reacción de Hantzsch generalizada en diversity oriented synthesis

Preparation of pyrrole derivatives 118-125

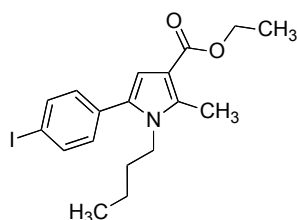


The suitable ketone (1 eq), *N*-iodosuccinimide (NIS, 225 mg, 1 eq) and *p*-toluenesulphonic acid (18 mg, 0.1 eq) were added to a ball mill vessel along with a zirconium oxide ball. The vessel was fixed to a horizontal vibratory arm and it was allowed to vibrate for 60 min at a frequency of 20 s^{-1} . Then, a mixture of the corresponding amine (1.95 eq), the suitable β -dicarbonyl compound (1.5 eq) and the appropriate Lewis acid (0.05 eq), previously stirred at room temperature during 30 min, and silver nitrate (169 mg, 1 eq) were added to the reaction vessel. The reaction was subjected to the vibratory movement for 60 min at the same frequency. Then, the vessel was cleansed with ethyl acetate and the resulting suspension was filtered to remove silver iodide. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture afforded the desired pyrroles.

Compounds **119 to 123** were prepared from the corresponding α -iodoketones (1 eq) previously isolated and following general procedure.

Compounds **120** and **122** were prepared from commercially available ethyl 3-amino-2-butenolate (1.5 eq), following the general procedure.

Ethyl 1-butyl-5-(*p*-iodophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (118**)**



Prepared from 1-(*p*-iodophenyl)ethanone (492 mg, 2 mmol), butylamine (284 mg, 3.9 mmol), ethyl acetoacetate (390 mg, 3 mmol) and CAN (54 mg); yield: 632 mg (77%); white solid.

Mp: 65-68 °C.

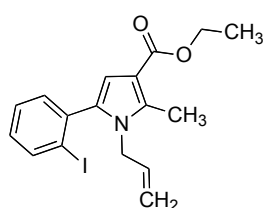
Elemental analysis (%) calcd for C₁₈H₂₂INO₂: C 52.57, H 5.39, N 3.41; found: C 53.09, H 5.20, N 3.53.

IR (neat) ν : 1685.2 (C=O), 1235.6 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{3'} and H_{5'}); 7.11 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{2'} and H_{6'}); 6.56 (s, 1H, H₄); 4.30 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.90-3.84 (m, 2H, H_{1''}); 2.63 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.58-1.46 (m, 2H, H_{2''}); 1.26-1.11 (m, 2H, H_{3''}); 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 0.83 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{4''}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.5 (C=O), 136.8 (C₂), 132.6 and 132.2 (C₅ and C_{1'}), 137.5 (C_{3'} and C_{5'}), 130.9 (C_{2'} and C_{6'}), 112.1 (C₃), 110.1 (C₄), 93.0 (C_{4'}), 59.3 (OCH₂CH₃), 43.9 (C_{1''}), 32.7 (C_{2''}), 19.7 (C_{3''}), 14.5 (OCH₂CH₃), 13.5 (C_{4''}), 11.6 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-allyl-5-(*o*-iodophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (119**)**



Prepared from 2-iodo-1-(*o*-iodophenyl)ethanone (492 mg, 2 mmol), allylamine (284 mg, 3.9 mmol), ethyl acetoacetate (390 mg, 3 mmol) and CAN (54 mg); 576 mg (73%); orange solid.

Mp: 51-52 °C.

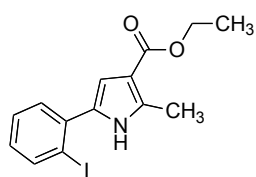
Elemental analysis (%) calcd for $C_{17}H_{18}INO_2$: C 51.66, H 4.59, N 3.54; found: C 51.60, H 4.50, N 3.57.

IR (neat) ν : 1697.4 (C=O), 1236.6 (C-O), 1070.1 (C=C-H) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.94 (d, 1H, J = 8.0 Hz, $H_{3'}$); 7.41-7.29 (m, 2H, $H_{5'}$ and $H_{6'}$); 7.09 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.1, 2.0 Hz, $H_{4'}$); 6.54 (s, 1H, H_4); 5.78-5.63 (m, 1H, $NCH_2CH=CH_2$); 5.08 (dd, 1H, J = 10.4, 1.0 Hz, $NCH_2CH=CH_2$); 4.71 (dd, 1H, J = 17.1, 1.0 Hz, $NCH_2CH=CH_2$); 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3); 4.34-4.16 (m, 2H, $NCH_2CH=CH_2$); 2.59 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 138.9 ($C_{3'}$), 137.9 (C_2), 136.0 ($C_{1'}$), 134.5 (C_5), 133.0 ($NCH_2CH=CH_2$), 132.3 ($C_{4'}$), 129.9 ($C_{6'}$), 127.8 ($C_{5'}$), 116.3 ($NCH_2CH=CH_2$), 111.7 (C_3), 110.0 (C_4), 102.7 ($C_{2'}$), 59.3 (OCH_2CH_3), 46.7 ($NCH_2CH=CH_2$), 14.5 (OCH_2CH_3), 11.3 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 5-(*o*-iodophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (120)



Prepared from 2-iodo-1-(*o*-iodophenyl)ethanone (246 mg, 1 mmol), ethyl 3-amino-2-butenate (195 mg, 1.5 mmol) and CAN (27 mg); 220 mg (62%); white solid.

Mp: 122-125 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{14}H_{14}INO_2$: C 47.34, H 3.97, N 3.94; found: C 47.24, H 3.99, N 3.91.

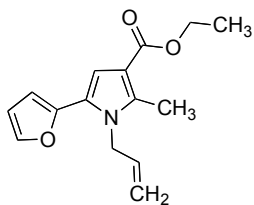
IR (neat) ν : 3291.3 (N-H), 1672.5 (C=O), 1234.5 (C-O), 756.3 (C-I) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.93 (dd, 1H, J = 8.0, 0.8 Hz, $H_{3'}$); 7.42-7.33 (m, 2H, $H_{5'}$ and $H_{6'}$); 7.00 (ddd, 1H, J = 8.0, 6.3, 2.8 Hz, $H_{4'}$); 6.79 (s, 1H, H_4); 4.31

(q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.61 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.5 (C=O), 140.3 ($\text{C}_{3'}$), 136.9 (C_2), 136.5 ($\text{C}_{1'}$), 130.4 (C_5), 130.4 ($\text{C}_{4'}$), 128.8 ($\text{C}_{6'}$), 128.3 ($\text{C}_{5'}$), 112.6 (C_3), 111.0 (C_4), 96.2 ($\text{C}_{2'}$), 59.5 (OCH_2CH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.4 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1-allyl-5-(2-furyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (121)



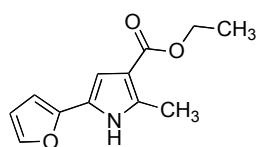
Prepared from 2-iodo-1-(2-furyl)ethanone (236 mg, 1 mmol), allylamine (142 mg, 1.95 mmol), ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol) and InCl_3 (11 mg); yield: 186 mg (72%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C 69.48, H 6.61, N 5.40; found: C 69.19, H 6.45, N 5.34.

IR (neat) ν : 1700.1 (C=O), 1246.3 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.45 (dd, 1H, $J = 1.8, 0.8$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 6.82 (s, 1H, H_4); 6.45 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.8$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 6.38 (dd, 1H, $J = 3.3, 0.8$ Hz, $\text{H}_{3'}$); 6.03-5.88 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.22-5.15 (m, 1H, $J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.90-4.81 (m, 1H, $J_{\text{trans}} = 17.1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.66-4.62 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.57 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 146.6 ($\text{C}_{2'}$), 141.7 ($\text{C}_{5'}$), 137.4 (C_2), 133.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.7 (C_5), 116.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 112.3 (C_4), 111.0 ($\text{C}_{4'}$), 110.1 (C_3), 107.0 ($\text{C}_{3'}$), 59.4 (OCH_2CH_3), 47.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 14.5 (OCH_2CH_3), 11.0 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 5-(2-furyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (122)

Prepared from 2-iodo-1-(2-furyl)ethanone (236 mg, 1 mmol), ethyl aminocrotonate (194 mg, 1.5 mmol) and InCl_3 (11 mg); yield: 164 mg (75%); white solid.

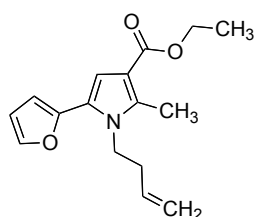
Mp: 133-135 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 65.74, H 5.98, N 6.39; found: C 65.63, H 5.91, N 6.32.

IR (neat) ν : 3298.1 (N-H), 1674.5 (C=O), 1242.3 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.62 (br s, 1H, NH); 7.36 (dd, 1H, $J = 1.8, 0.7$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 6.76 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H_4); 6.45 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.8$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 6.38 (dd, 1H, $J = 3.4, 0.7$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.59 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.4 (C=O), 147.2 ($\text{C}_{2'}$), 140.5 ($\text{C}_{5'}$), 135.5 (C_2), 121.8 (C_5), 113.0 (C_4), 111.5 ($\text{C}_{4'}$), 106.5 ($\text{C}_{3'}$), 102.8 (C_3), 59.2 (OCH_2CH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.2 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1-(but-3-enyl)-5-(2-furyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (123)

Prepared from 2-iodo-1-(2-furyl)ethanone (236 mg, 1 mmol), 3-butenamine (138 mg, 1.95 mmol), ethyl acetoacetate (195 mg, 1.5 mmol) and InCl_3 (11 mg); 176 mg (64%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C 70.31,

H 7.01, N 5.12; found: C 70.03, H 6.95, N 5.30.

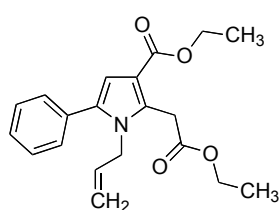
IR (neat) ν : 1699.2 (C=O), 1249.0 (C-O), 1067.2 (C=C-H) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.47 (dd, 1H, $J = 1.8, 0.7$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 6.79 (s, 1H, H_4); 6.47 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.8$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 6.41 (dd, 1H, $J = 3.3, 0.7$ Hz, $\text{H}_{3'}$); 5.84-5.66 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.14-5.09 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.06-

5.05 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.11-4.05 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.61 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.48-2.38 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.3 (C=O), 146.9 ($\text{C}_{2'}$), 141.6 (C_5'), 137.9 (C_2), 133.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.2 (C_5), 117.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 112.1 (C_4), 111.1 ($\text{C}_{4'}$), 110.4 (C_3), 107.1 ($\text{C}_{3'}$), 59.4 (OCH_2CH_3), 44.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 34.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 14.5 (OCH_2CH_3), 11.3 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Diethyl 1-allyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dicarboxylate (**124**)



Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), allylamine (112 mg, 1.95 mmol), diethyl 3-oxopentanedioate (303 mg, 1.5 mmol) and CAN (27 mg); yield: 174 mg (51%); yellow solid.

Mp: 44-45 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10; found: C 70.20, H 6.77, N 4.04.

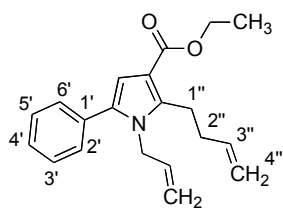
IR (neat) ν : 1736.6, 1699.6 (C=O), 1245.8 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.42-7.35 (m, 5H, Ph); 6.69 (s, 1H, H_4); 6.01-5.87 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.24 (d, 1H, $J_{\text{cis}} = 11.0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.88 (d, 1H, $J_{\text{trans}} = 17.1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.56-4.53 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.11 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170.1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 165.1 ($\text{C}_3\text{-C}=\text{O}$), 134.7 (C_2), 133.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.3 ($\text{C}_{1'}$), 132.1 (C_5), 129.0 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 128.4 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 127.7 ($\text{C}_{4'}$), 116.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.9 (C_3), 109.9 (C_4), 61.0

(OCH₂CH₃), 59.5 (OCH₂CH₃), 46.6 (NCH₂CH=CH₂), 31.5 (CH₂CO₂Et), 14.4 (OCH₂CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃) ppm.

Ethyl 1-allyl-2-(3-butenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (125)



Prepared from acetophenone (120 mg, 1 mmol), allylamine (142 mg, 1.95 mmol), ethyl 3-oxo-6-heptenoate (255 mg, 1.5 mmol) and CAN (27 mg); 204 mg (66%); yellow oil.

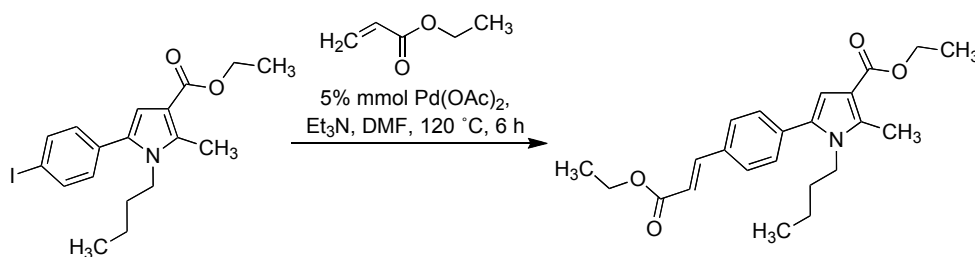
Elemental analysis (%) calcd for C₂₀H₂₃NO₂: C 77.64, H 7.49, N 4.53; found: C 77.39, H 7.08, N 4.36.

IR (neat) ν : 1698.6 (C=O), 1236.6 (C-O), 1074.1 (C=C-H) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.42-7.34 (m, 5H, Ph); 6.66 (s, 1H, H₄); 6.00-5.84 (m, 1H, 2 x CH=CH₂); 5.15-5.05 (m, 1H, J_{trans} = 17.1 Hz, H_{4''}); 5.05-5.00 (m, 1H, J_{cis} = 10.2 Hz, H_{4''}); 5.25-5.19 (m, 1H, J_{cis} = 10.4 Hz, NCH₂CH=CH₂); 4.89-4.78 (m, 1H, J_{trans} = 17.1 Hz, NCH₂CH=CH₂); 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 4.55-4.51 (m, 2H, NCH₂CH=CH₂); 3.09-3.01 (m, 2H, H_{1''}); 2.45-2.36 (m, 2H, H_{2''}); 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.2 (C=O), 140.2 (C₂), 137.8 (C_{3''}), 134.2 (NCH₂CH=CH₂), 133.7 (C₅), 132.7 (C_{1'}), 129.0 (C_{3'} and C_{5'}), 128.3 (C_{2'} and C_{6'}), 127.5 (C_{4'}), 116.5 (C_{4''}), 115.0 (NCH₂CH=CH₂), 112.0 (C₃), 109.9 (C₄), 59.4 (OCH₂CH₃), 46.3 (NCH₂CH=CH₂), 34.0 (C_{3''}), 25.3 (C_{2''}), 14.5 (OCH₂CH₃) ppm.

Synthesis of (*E*)-ethyl 1-butyl-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-1-etenyl)phenyl]-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (126**) by intermolecular Heck reaction**



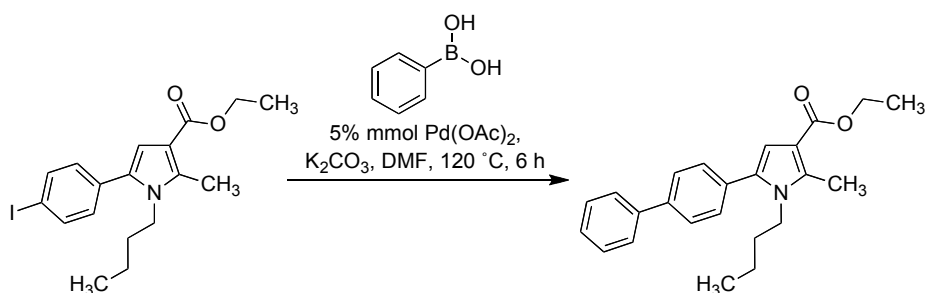
A round-bottom flask was charged with $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mmol %) in dry DMF (1 mL) followed by the addition of Et_3N (0.15 mL, 0.29 mmol). The mixture was stirred for 5 min. In another flask pyrrole **118** (100 mg, 0.24 mmol) was dissolved in dry DMF (1 mL) and added to Pd-catalyst solution. Finally, ethyl acrylate (0.02 mL, 0.26 mmol) was added to the mixture, which was stirred and heated at 120°C for 6 h. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether-ethyl acetate (9:1) as eluent, providing 72 mg (78 %) of **126** as a yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C 72.04, H 7.62, N 3.65; found: C 72.23, H 7.56, N 3.60.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.73 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$); 7.58 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_2' and H_6'); 7.39 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_3' and H_5'); 6.61 (s, 1H, H_4); 6.48 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$); 4.30 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.96-3.88 (m, 2H, H_1''); 2.64 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.60-1.51 (m, 2H, H_2''); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.25-1.12 (m, 2H, H_3''); 0.82 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_4'') ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 167.0 ($\text{C}_3\text{-C=O}$), 165.5 (C=O), 143.9 (CH=CH-Ph), 137.2 (C_2), 135.0 ($\text{C}_{4'}$), 133.3 (C_5), 132.6 ($\text{C}_{1'}$), 129.3 ($\text{C}_{2'}$ and $\text{C}_{6'}$), 129.2 ($\text{C}_{3'}$ and $\text{C}_{5'}$), 118.3 (CH=CH-Ph), 112.3 (C_3), 110.5 (C_4), 60.5 (OCH_2CH_3), 59.3 (OCH_2CH_3), 44.0 ($\text{C}_{1''}$), 32.7 ($\text{C}_{2''}$), 19.7 ($\text{C}_{3''}$), 14.5 (OCH_2CH_3), 14.3 (OCH_2CH_3), 13.5 ($\text{C}_{4''}$), 11.6 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Synthesis of ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-1-butyl-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (127**) via Suzuki reaction**



A round-bottom flask was charged with Pd (OAc)₂ (5 mmol %) in dry DMF (1 mL) followed by the addition of Et₃N (0.15 mL, 0.29 mmol). The mixture was stirred for 5 min. In another flask pyrrole **118** (100 mg, 0.24 mmol) and phenylboronic acid (30 mg, 0.25 mmol) were dissolved in dry DMF (1 mL) and added to Pd-catalyst solution. The mixture was stirred and heated at 120 °C for 6 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether-ethyl acetate (9:1) as eluent, giving 75 mg (86 %) of **127** as a yellow oil.

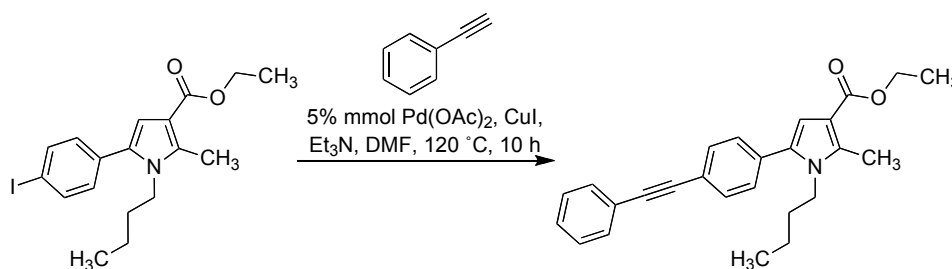
Elemental analysis (%) calcd for C₂₄H₂₇NO₂: C 79.74, H 7.53, N 3.87; found: C 79.86, H 7.37, N 3.83.

IR (neat) ν : 1695.2 (C=O), 1246.2 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.68 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz, Ar); 7.52-7.36 (m, 5H, Ar); 6.62 (s, 1H, H₄); 4.31 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.98-3.91 (m, 2H, H_{1'}); 2.66 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.65-1.52 (m, 2H, H_{2''}); 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.35-1.15 (m, 2H, H_{3''}); 0.84 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{4''}) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 140.5 and 140.1 ($\text{C}_{4'}$ and $\text{C}_{1''}$), 136.3 (C_2), 133.1 (C_5), 132.1 ($\text{C}_{1'}$), 129.6 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 127.4 ($\text{C}_{4''}$), 127.1 (CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 112.0 (C_3), 109.8 (C_4), 59.3 (OCH_2CH_3), 44.0 ($\text{C}_{1'''}), 32.8 (\text{C}_{2'''}), 19.7 (\text{C}_{3'''}), 14.5 (\text{OCH}_2\text{CH}_3), 13.6 (\text{C}_{4'''}), 11.6 (\text{C}_2\text{-CH}_3)$ ppm.

Synthesis of ethyl 1-butyl-2-methyl-5-(4-(phenylethynyl)phenyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (128**) via Sonogashira reaction**



A round-bottom flask was charged with Pd(OAc)₂ (5 mmol %) in dry DMF (1 mL) followed by the addition of Et₃N (0.15 mL, 0.29 mmol). The mixture was stirred for 5 min. In another flask pyrrole **118** (100 mg, 0.24 mmol) was dissolved in dry DMF (1 mL) and added to Pd-catalyst solution. Finally phenylacetylene (0.03 mL, 0.26 mmol) was added to the mixture, which was stirred and heated at 120 °C for 10 h. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether- ethyl acetate (9:1) as eluent, giving 78 mg (84%) of **128** as a yellowish oil.

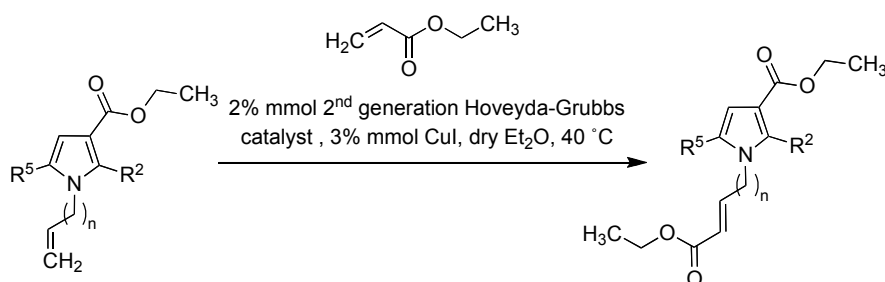
Elemental analysis (%) calcd for C₂₆H₂₇NO₂: C 81.01, H 7.06, N 3.63; found: C 80.91, H 7.13, N 3.69

IR (neat) ν = 1698.2 (C=O), 1247.8 (C-O), 774.6 (\equiv C - H) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.58-7.55 (m, 4H, Ar); 7.42-7.34 (m, 5H, Ar); 6.61 (s, 1H, H₄); 4.31 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.95-3.89 (m, 2H, H_{1''}); 2.65 (s, 3H, C₂-CH₃); 1.58-1.48 (m, 2H, H_{2''}); 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.28-1.12 (m, 2H, H_{3''}); 0.84 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{4''}) ppm.

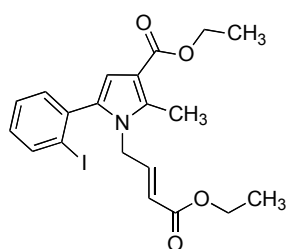
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 165.5 (C=O), 136.9 (C_2), 133.1 (C_5), 132.7 (C_1), 131.7 and 131.6 (C_3' and C_5' , C_2'' and C_6''), 129.0 (C_3'' and C_5''), 128.4 (C_2' , C_6' and C_4''), 123.1 and 122.1 (C_4' and C_1''), 112.2 (C_3), 110.2 (C_4), 90.2 and 89.1 ($\text{C} \equiv \text{C}$), 59.3 (OCH_2CH_3), 44.0 (C_1'''), 32.7 (C_2'''), 19.7 (C_3'''), 14.5 (OCH_2CH_3), 13.5 (C_4'''), 11.6 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Preparation of compounds 129-131 by cross-metathesis reaction



A round-bottomed flask was charged with second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (2% mmol), CuI (3% mmol) and the suitable pyrrole (0.2 mmol) in dry ether (2 mL). Then, ethyl acrylate (0.02 mL, 0.3 mmol) was added to the mixture, which was stirred and heated at 40 °C for 3 h. After completion of the reaction, the solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether- ethyl acetate (9:1) as eluent, giving the desired compounds.

(*E*)-Ethyl 1-(3-ethoxycarbonyl-2-propenyl)-5-(*o*-iodophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**129**).



Prepared from pyrrole **119** (79 mg, 0.2 mmol); yield: 84 mg (90%); yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₀H₂₂INO₄: C 51.40, H 4.75, N 3.00; found: C 51.68, H 4.85, N 3.02.

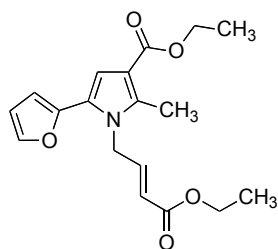
IR (neat) ν = 1688.4 (C=O), 1234.6 (C-O), 1072.1 (C=C-H) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.93 (dd, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz, H_{3'}); 7.36 (ddd, 1H, J = 7.5, 7.2, 1.2 Hz, H_{5'}); 7.29 (dd, 1H, J = 7.5, 1.9 Hz, H_{6'}); 7.10 (ddd, 1H,

$J = 8.0, 7.2, 1.9$ Hz, $H_{4'}$); 6.79 (dt, 1H, $J = 15.6, 4.1$ Hz, $NCH_2CH=CH-$); 6.57 (s, 1H, H_4); 5.37 (dt, 1H, $J = 15.6, 2.0$ Hz, $NCH_2CH=CH-$); 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.17 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.59-4.30 (m, 2H, $NCH_2CH=CH_2$); 2.57 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 165.4 (C=O), 142.7 ($NCH_2CH=CH-$), 139.0 ($C_{3'}$), 137.5 (C_2), 135.6 ($C_{1'}$), 134.4 (C_5), 132.3 ($C_{4'}$), 130.2 ($C_{6'}$), 128.1 (C_5'), 122.3 ($NCH_2CH=CH-$), 112.3 (C_3), 110.5 (C_4), 102.5 ($C_{2'}$), 60.6 (OCH_2CH_3), 59.5 (OCH_2CH_3), 45.2 ($NCH_2CH=CH_2$), 14.5 (OCH_2CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3), 11.3 (C_2-CH_3) ppm.

(*E*)-Ethyl 1-(3-ethoxycarbonyl-2-propenyl)-5-(2-furyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (130)



Prepared from pyrrole **121** (52 mg, 0.2 mmol); yield: 59 mg (89%); yellowish oil.

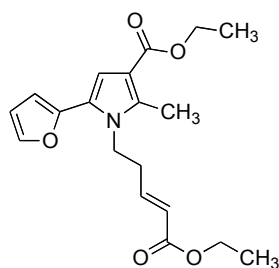
Elemental analysis (%) calcd for $C_{18}H_{21}NO_5$: C 65.24, H 6.39, N 4.23; found: C 65.00, H 6.29, N 4.20.

IR (neat) ν : 1710.1 (C=O), 1246.0 (C-O), 1556.0 (C-H, furyl), 1070.7 (C=C-H), 773.8 (C-H, furyl) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.47 (dd, 1H, $J = 1.9, 0.7$ Hz, $H_{5'}$); 6.83 (s, 1H, H_4); 6.44 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.9$ Hz, $H_{4'}$); 6.37 (dd, 1H, $J = 3.3, 0.7$ Hz, $H_{3'}$); 7.05 (dt, 1H, $J = 15.6, 4.0$ Hz, $NCH_2CH=CH-$); 5.48 (dt, 1H, $J = 15.6, 2.1$ Hz, $NCH_2CH=CH-$); 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.18 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.81 (dd, 2H, $J = 4.0, 2.1$ Hz, $NCH_2CH=CH-$); 2.55 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.7 and 165.1 (2 x C=O), 146.2 ($\text{C}_{2'}$), 142.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 141.9 ($\text{C}_{5'}$), 137.0 (C_2), 122.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 123.6 (C_5), 112.9 (C_4), 111.1 ($\text{C}_{4'}$), 110.5 (C_3), 107.4 ($\text{C}_{3'}$), 60.7, 59.6 (OCH_2CH_3), 45.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 14.5, 14.1 (OCH_2CH_3), 11.0 (C_2-CH_3) ppm.

(*E*)-Ethyl 1-(4-ethoxycarbonyl-3-butenyl)-5-(2-furyl)-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (131**)**



Prepared from pyrrole **123** (55 mg, 0.2 mmol); yield: 59 mg (85%); yellow oil.

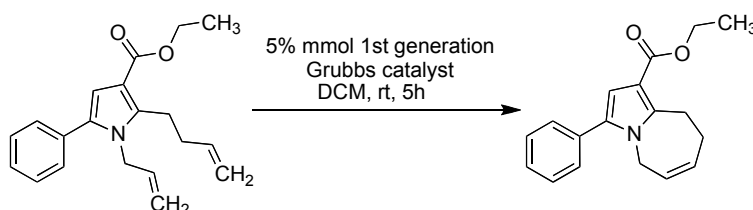
Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C 66.07, H 6.71, N 4.06; found: C 66.22, H 6.78, N 4.10.

IR (neat) ν : 1707.2 and 1606.8 (C=O), 1250.6 and 1194.2 (C-O), 1067.2 (C=C-H) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.47 (dd, 1H, $J = 1.8, 0.7$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 6.77 (s, 1H, H_4); 6.47 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.8$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 6.41 (dd, 1H, $J = 3.3, 0.7$ Hz, $\text{H}_{3'}$); 6.87 (dt, 1H, $J = 15.7, 7.2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$); 5.86 (dt, 1H, $J = 15.7, 1.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$); 4.30 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.17-4.11 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$); 2.60 (s, 3H, C_2-CH_3); 2.64-2.53 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$); 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 166.0 and 165.2 (2 x C=O), 146.7 ($\text{C}_{2'}$), 143.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 141.8 ($\text{C}_{5'}$), 136.7 (C_2), 123.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 123.1 (C_5), 112.4 (C_4), 111.2 ($\text{C}_{4'}$), 110.7 (C_3), 107.6 ($\text{C}_{3'}$), 60.4 and 59.5 (2 x OCH_2CH_3), 43.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 33.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 14.5 and 14.2 (2 x OCH_2CH_3), 11.2 (C_2-CH_3) ppm.

Synthesis of ethyl 3-phenyl-8,9-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepine-1-carboxylate (132**) by ring closing metathesis reaction**



To a solution of pyrrole **125** (62 mg, 0.2 mmol) in dry DCM, first generation Grubbs catalyst (5% mmol) was added. The mixture was stirred for 5h, after completion of the reaction. The solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was crystalized in ethanol to provide 45 mg (79 %) of **132** as a grey solid.

Mp: 73-74 °C.

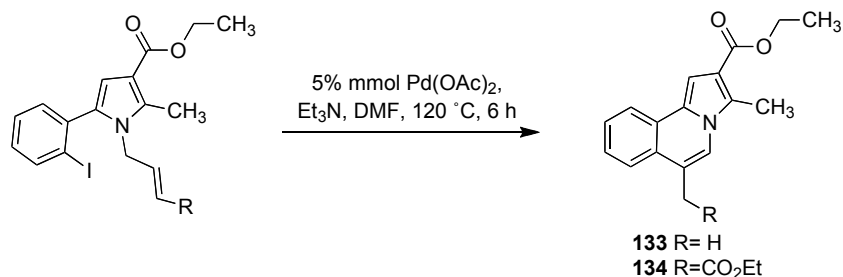
Elemental analysis (%) calcd for C₁₈H₁₉NO₂: C 76.84, H 6.81, N 4.98; found: C 77.16, H 6.61, N 5.09.

IR (neat) ν : 1698.2 (C=O), 1236.9 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7.47-7.31 (m 5H, Ph); 6.55 (s, 1H, H₂); 5.90-5.69 (m, 2H, H₆ and H₇); 4.55-4.53 (m, 2H, H₉); 4.30 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.57-3.52 (m, 2H, H₅); 2.52-2.45 (m, 2H, H₈); 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

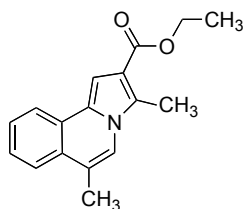
¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 165.6 (C=O), 141.7 (C_{9a}), 134.0 (C₇), 133.3 (C₅), 132.4 (C_{1'}), 129.0 (C_{2'} and C_{6'}), 128.5 (C_{3'} and C_{5'}), 127.3 (C_{4'}), 122.3 (C₆), 110.7 (C₁), 108.7 (C₂), 59.3 (OCH₂CH₃), 42.2 (C₃), 28.3 (C₈), 22.3 (C₉), 14.5 (OCH₂CH₃) ppm.

Synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2-carboxylate derivatives **133** and **134** via intramolecular Heck reaction



A round-bottom flask was charged with Pd(OAc)₂ (5 mmol %) in dry DMF (0.5 mL), followed by the addition of Et₃N (0.15 mL, 1.2 eq). The mixture was stirred for 5 min. Then, the suitable pyrrole (1 eq) in dry DMF (0.5 mL) was added to the Pd-catalyst solution, which was stirred and heated at 120 °C for 6 h. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether-ethyl acetate (9:1) as eluent, giving the desired pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines.

Ethyl 3,6-dimethyl-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2-carboxylate (**133**)



Prepared from pyrrole **119** (100 mg, 0.25 mmol);
yield: 53 mg (80%); orange solid.

Mp: 86-89 °C

Elemental analysis (%) calcd for C₁₇H₁₇NO₂: C 76.38,

H 6.41, N 5.24; found: C 76.20, H 6.37, N 5.20.

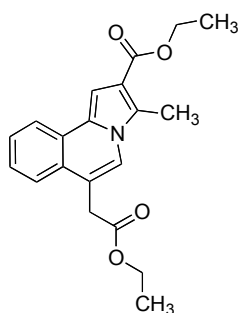
IR (neat) ν : 1699.9 (C=O), 1249.9 (C-O), 1066.9 (C=C-H) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.06 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.2 Hz, H₁₀); 7.68 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H₇); 7.55-7.40 (m, 3H, H₅, H₈ and H₉); 7.32 (s, 1H, H₁); 4.39 (q,

2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.79 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 2.47 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.9 (C=O), 128.2 ($\text{C}_{10\text{b}}$), 127.7 (C_8), 127.3 (C_3), 127.2 and 126.4 ($\text{C}_{6\text{a}}$ and $\text{C}_{10\text{a}}$), 125.9 (C_9), 123.7 (C_7), 122.2 (C_{10}), 118.9 (C_5), 118.7 (C_6), 114.5 (C_2), 100.6 (C_1), 59.8 (OCH_2CH_3), 16.8 ($\text{C}_6\text{-CH}_3$), 14.5 (OCH_2CH_3), 10.4 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 6-ethoxycarbonylmethyl-3-methyl-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2-carboxylate (134)



Prepared from pyrrole **129** (100 mg, 0.21 mmol); yield: 60 mg (83%); yellowish solid.

Mp: 111-114 °C.

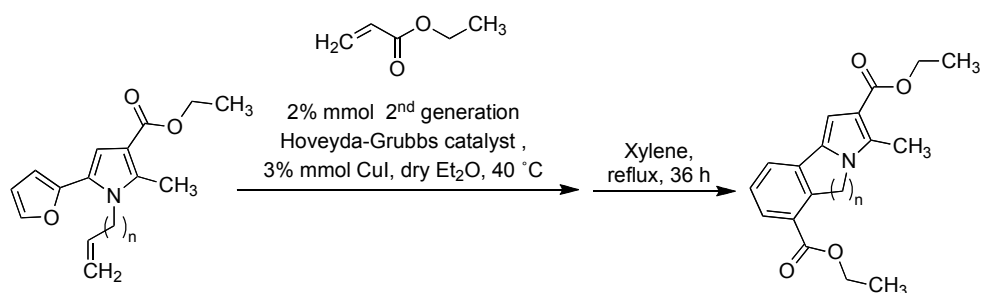
Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C 70.14, H 5.89, N 4.31; found: C 70.22, H 5.95, N 4.20.

IR (neat) ν : 1728.8, 1701.6 (C=O), 1248.8, 1209.2 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.06 (td, 1H, $J = 7.2, 1.3$ Hz, H_8); 7.64 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.1$ Hz, H_7); 7.60 (s, 1H, H_5); 7.50 (td, 1H, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H_8); 7.41 (td, 1H, $J = 7.2, 1.3$ Hz, H_9); 7.33 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz, H_1); 4.39 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.82 (d, 2H, $J = 0.6$ Hz, $\text{C}_6\text{-CH}_2$); 2.81 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

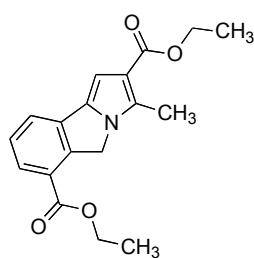
^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 171.1 and 165.7 (2 x C=O), 128.3 ($\text{C}_{10\text{b}}$), 127.9 (C_8), 127.2 (C_3), 126.6, 126.2 ($\text{C}_{6\text{a}}$ and $\text{C}_{10\text{a}}$), 126.1 (C_9), 122.4 (C_7 and C_{10}), 121.4 (C_5), 116.1 (C_6), 115.1 (C_2), 100.8 (C_1), 61.2, 59.9 (OCH_2CH_3), 36.8 ($\text{C}_6\text{-CH}_2$), 14.5, 14.2 (OCH_2CH_3), 10.4 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

Preparation of compounds **135** and **136** by intramolecular Diels-Alder reaction



A round-bottom flask was charged with second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (2% mmol), CuI (3% mmol) and the suitable pyrrole (0.2 mmol) in dry ether (0.5 mL). Then, ethyl acrylate (0.02 mL, 0.3 mmol) was added to the mixture, which was stirred and heated at 40 °C for 3 h. After completion of the reaction, the solvent and the excess of ethyl acrylate were removed under reduce pressure. Then xylene (1 mL) was added and the mixture was stirred and refluxed for 36 h. Finally the solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether- ethyl acetate (9:1) as eluent, achieving the desired products.

Diethyl 3-methyl-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindole-2,6-dicarboxylate (**135**)



Prepared from pyrrole **130** (52 mg, 0.2 mmol); yield: 44 mg (70%); white solid.

Mp: 162-164 °C.

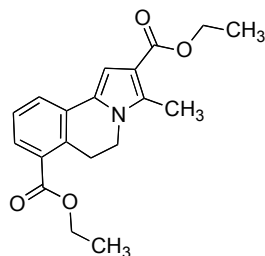
Elemental analysis (%) calcd for C₁₈H₁₉NO₄: C 68.99, H 6.11, N 4.47; found: C 69.35, H 6.10, N 4.49.

IR (neat) ν = 1678.9 (C=O), 1233.9 (C-O) cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.88 (dd, 1H, $J = 7.8, 0.9$ Hz, H_9); 7.69 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_7); 7.46 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_8); 6.76 (s, 1H, H_1); 5.18 (s, 2H, H_5); 4.45 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.33 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.63 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 165.9 and 165.6 (2 x C=O), 141.6 (C_{9b}), 134.4 and 134.3 (C_3 , C_{5a}), 133.2 (C_6), 128.5 (C_7), 126.4 (C_9), 126.0 (C_{9a}), 122.9 (C_8), 115.6 (C_2), 100.2 (C_1), 61.2 and 59.4 (2 x OCH_2CH_3), 50.3 (C_5), 14.5 and 14.3 (2 x OCH_2CH_3), 12.0 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

Diethyl 3-methyl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2,7-dicarboxylate (136)



Prepared from pyrrole **131** (55 mg, 0.2 mmol); yield: 46 mg (71%) of as a yellow solid.

Mp: 89-92°C

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C 69.71, H 6.47, N 4.28; found: C 69.55, H 6.33, N 4.29.

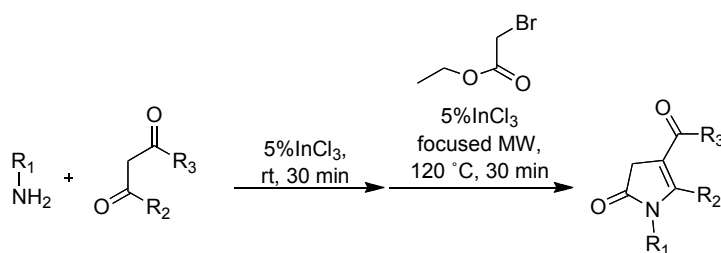
IR (neat) $\nu = 1695.2$ (C=O), 1228.2 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ : 7.78-7.71 (m, 2H, H_8 and H_{10}); 7.69 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_7); 7.32 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_9); 6.95 (s, 1H, H_1); 4.40 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.32 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.99 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, H_5); 3.54 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, H_6); 2.61 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

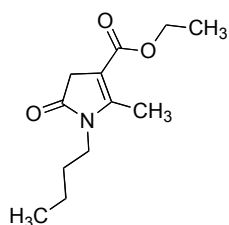
^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ : 167.4 and 165.5 (2 x C=O), 135.5 (C_{6a}), 131.5 (C_{10a}), 130.2 (C_7), 129.6 (C_3), 128.0 (C_{10b}), 128.1 (C_8), 126.4 (C_9), 126.7 (C_{10}), 112.9 (C_2), 105.5 (C_1), 61.0 and 59.4 (2 x OCH_2CH_3), 40.1 (C_5), 26.1 (C_6), 14.5 and 14.3 (2 x OCH_2CH_3), 10.9 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

10.6 MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF 2-PIRROLIN-2-ONES

Synthesis of 2-pyrrolin-5-one derivatives 137-144



To a solution of the suitable amine (1.2-1.6 eq) in ethanol (5 mL), indium trichloride ($InCl_3$, 5% mmol) and the corresponding dicarbonyl compound (1.2 eq) were added. The mixture was stirred at room temperature during 30 min. After completion of the reaction, as indicated by TLC, methanol and the excess of amine were evaporated. Then the non-isolated enaminone and ethyl 2-bromoacetate were mixed in a sealed tube for the microwave reactor and exposed to focused microwave irradiation during 30 min, with 200 W of maximum power and achieving $120\text{ }^\circ\text{C}$. Once the irradiation was complete, the mixture was cooled, diluted in dichloromethane (10 mL) and washed with water (2 mL). The organic phases was dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture (8:2) afforded the desired 2-pyrrolin-5-one derivatives.

Ethyl 1-butyl-2-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (137)

Prepared from butylamine (117 mg, 1.6 mmol), ethyl acetoacetate (156 mg, 1.2 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (167 mg, 1 mmol); yield: 119 mg (53%), orange solid.

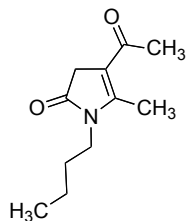
Mp: 64-68 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{12}H_{19}NO_3$: C 63.98, H 8.50, N 6.22; found: C 63.66, H 8.33, N 5.97.

IR (neat) ν : 1725.5 (C=O), 1691.8 (C=O), 1226.5 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3) 3.55-3.49 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.27 (q, 2H, $J = 2.4$ Hz, H_4); 2.47 (t, 3H, $J = 2.4$ Hz, C_2-CH_3); 1.61-1.49 (m, 2H, $H_{2'}$); 1.43-1.24 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.31 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 0.96 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 176.0 (C_5), 164.3 (CO_2Et), 154.1 (C_2), 103.3 (C_3), 59.7 (OCH_2CH_3), 39.9 (C_1), 36.6 (C_4), 31.4 ($C_{2'}$), 20.0 ($C_{3'}$), 14.4 (OCH_2CH_3), 13.7 ($C_{4'}$), 12.3 (C_2-CH_3) ppm.

4-Acetyl-1-butyl-5-methyl-1H-pyrrole-2(3H)-one (138)

Prepared from butylamine (117 mg, 1.6 mmol), 2,4-pentanedione (120 mg, 1.2 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (167 mg, 1 mmol); yield: 82 mg (42%), yellow oil.

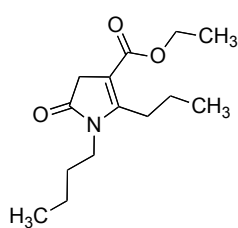
Elemental analysis (%) calcd for $C_{11}H_{17}NO_2$: C 67.66, H 8.78, N 7.17; found: C 67.32, H 8.44, N 6.81.

IR (neat) ν : 1721.5, 1659.8 (C=O) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3.57-3.51 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$); 3.34 (q, 2H, $J = 2.3$ Hz, H_4); 2.50 (t, 3H, $J = 2.3$ Hz, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 2.22 (s, 3H, COCH_3); 1.58-1.49 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$); 1.44-1.29 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$); 0.96 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192.8 (COCH_3), 175.4 (C_5), 154.0 (C_2), 111.8 (C_3), 39.8 ($\text{C}_{1'}$), 37.1 (C_4), 31.2 ($\text{C}_{2'}$), 29.5 (COCH_3), 20.0 ($\text{C}_{3'}$), 13.6 ($\text{C}_{4'}$), 12.8 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Ethyl 1-butyl-5-oxo-2-propyl-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (139)



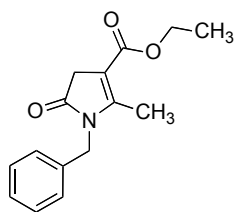
Prepared from butylamine (117 mg, 1.6 mmol), ethyl 3-oxohexanoate (190 mg, 1.2 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (167 mg, 1 mmol); yield: 131 mg (52%), orange oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 66.37, H 9.15, N 5.53; found: C 65.33, H 9.00, N 5.36.

IR (neat) ν : 1728.0, 1694.8 (C=O), 1218.8 (C-O) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.18 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) 3.50-3.44 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$); 3.24 (s, 2H, H_4); 2.82- 2.76 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64-1.48 (m, 4H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.40-1.23 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$); 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 176.3 (C_5), 163.9 (CO_2Et), 158.3 (C_2), 102.9 (C_3), 59.6 (OCH_2CH_3), 40.0 ($\text{C}_{1'}$), 36.6 (C_4), 31.3 ($\text{C}_{2'}$), 27.6 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.0 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.0 ($\text{C}_{3'}$), 14.3 (OCH_2CH_3), 14.0 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.6 ($\text{C}_{4'}$) ppm.

Ethyl 1-benzyl-2-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate**(140)**

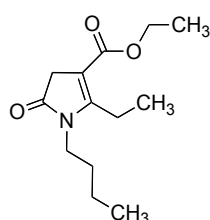
Prepared from benzylamine (171 mg, 1.6 mmol), ethyl acetoacetate (156 mg, 1.2 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (167 mg, 1 mmol); yield: 135 mg (52%), yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{15}H_{17}NO_3$: C 69.48, H 6.61, N 5.40; found: C 69.16, H 6.89, N 4.79.

IR (neat) ν : 1726.7, 1693.6 (C=O), 1227.8 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7.39-7.30 (m, 3H, $H_{3'}$, $H_{4'}$ and $H_{5'}$); 7.22 (dd, 2H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $H_{2'}$ and $H_{6'}$); 4.79 (s, 2H, CH_2 -Ph); 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.41 (q, 2H, $J = 2.4$ Hz, H_4); 2.37 (t, 3H, $J = 2.4$ Hz, C_2-CH_3); 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 176.0 (C_5), 164.2 (CO_2Et), 154.0 (C_2), 136.5 ($C_{1'}$), 127.7 ($C_{4'}$), 128.9 ($C_{3'}$ and $C_{5'}$), 126.8 ($C_{2'}$ and $C_{6'}$), 103.7 (C_3), 59.8 (OCH_2CH_3), 43.4 (Ph- CH_2), 36.6 (C_4), 14.4 (OCH_2CH_3), 12.6 (C_2-CH_3) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-ethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (141)

Prepared from butylamine (263mg, 3.6 mmol), ethyl 3-oxopentanoate (389 mg, 3.0 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (376 mg, 2.25 mmol); yield: 317 mg (59%), yellow oil.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{13}H_{21}NO_3$: C 65.25, H 8.84, N 5.85; found: C 65.16, H 8.89, N 5.79.

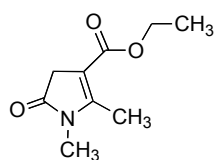
IR (neat) ν : 1726.1 and 1693.1 (C=O), 1228.0 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.55-3.48 (m, 2H, $H_{1'}$); 3.27 (s, 2H, H_4); 2.90-2.83 (m, 2H, $C_2-CH_2CH_3$); 1.65-1.40 (m, 4H, $H_{2'}$

and H_{3'}); 1.39-1.23 (m, 6H, OCH₂CH₃ and C₂-CH₂CH₃); 0.93 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{4'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 176.4 (C₅), 163.86 (CO₂Et), 159.8 (C₂), 102.9 (C₃), 59.6 (OCH₂CH₃), 40.0 (C_{1'}), 36.6 (C₄), 31.5 (C_{2'}), 20.0 (C_{3'} and C₂-CH₂CH₃), 14.4 (OCH₂CH₃), 13.7 (C_{4'}), 12.9 (C₂-CH₂CH₃) ppm.

Ethyl 1,2-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (142)



Prepared from methylamine (120 mg, 3.6 mmol), ethyl acetoacetate (351 mg, 3.0 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (376 mg, 2.25 mmol); yield: 313 mg (76%), yellow oil.

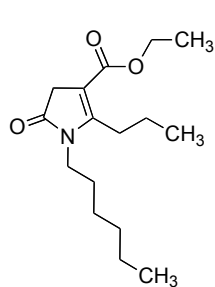
Elemental analysis (%) calcd for C₉H₁₃NO₃: C 59.00, H 7.15, N 7.65; found: C 59.22, H 7.30, N 7.52.

IR (neat) ν: 1725.9 and 1692.9 (C=O), 1228.2 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4.17 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, OCH₂CH₃); 3.05 (s, 3H, N-CH₃); 3.23 (q, 2H, *J* = 2.4 Hz, H₄); 2.42 (s, 3H, *J* = 2.4 Hz, H₂); 1.27 (t, 3H, *J* = 2.4 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 176.0 (C₅), 164.2 (CO₂Et), 154.1 (C₂), 103.2 (C₃), 59.7 (OCH₂CH₃), 36.5 (C₄), 26.3 (N-CH₃), 14.3 (OCH₂CH₃), 12.4 (C₂-CH₃) ppm.

Ethyl 1-hexyl-2-propyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (143)



Prepared from hexylamine (385 mg, 3.6 mmol), ethyl 3-oxohexanoate (426 mg, 3.0 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (376 mg, 2.25 mmol); yield: 455 mg (72%), orange oil.

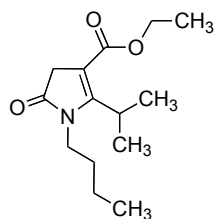
Elemental analysis (%) calcd for C₁₆H₂₇NO₃: C 68.29, H 9.67, N 4.98; found: C 68.22, H 9.30, N 4.52.

IR (neat) ν : 1726.7 and 1702.1 (C=O), 1227.3 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.57-3.48 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 3.27 (s, 2H, H_4); 2.82-2.76 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.63-1.57 (m, 4H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.34-1.26 (m, 6H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ and $\text{H}_{5'}$); 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.05 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.91 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{6'}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 176.4 (C_5), 163.9 (CO_2Et), 158.3 (C_2), 102.9 (C_3), 59.6 (OCH_2CH_3), 40.3 ($\text{C}_{1'}$), 36.6 (C_4), 31.3 ($\text{C}_{2'}$), 29.3 ($\text{C}_{3'}$), 27.7 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.5 ($\text{C}_{4'}$), 22.5 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.0 ($\text{C}_{5'}$), 14.4 (OCH_2CH_3), 14.1 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 ($\text{C}_{6'}$) ppm.

Ethyl 1-butyl-2-isopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (144)



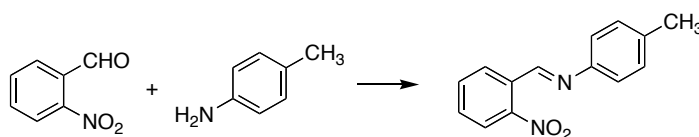
Prepared from butylamine (263 mg, 3.6 mmol), ethyl 4-methyl-3-oxopentanoate (426 mg, 3.0 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (376 mg, 2.25 mmol); yield: 170 mg (30%), orange oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 66.37, H 9.15, N 5.53; found: C 66.12, H 9.24, N 5.62.

IR (neat) ν : 1725.0 and 1702.1 (C=O), 1222.9 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.6 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 3.27 (s, 2H, H_4); 1.63-1.50 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$); 1.16 (d, 6H, $J = 7.20$ Hz, $\text{C}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.82 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 0.96 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 176.5 (C_5), 163.6 (CO_2Et), 162.9 (C_2), 102.3 (C_3), 59.7 (OCH_2CH_3), 41.1 ($\text{C}_{1'}$), 37.3 (C_4), 31.3 ($\text{C}_{2'}$), 20.0 ($\text{C}_{3'}$), 26.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.3 (OCH_2CH_3), 13.7 ($\text{C}_{4'}$) ppm.

Preparation of *N*-(2-aminobenzylidene)aniline (145)*Preparation of 4-methyl-N-(2-nitrobenzylidene)aniline*

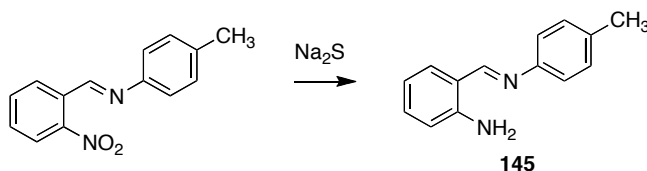
A solution of *p*-toluidine (6.98 g, 65 mmol) and 2-nitrobenzaldehyde (9.83 g, 65 mmol) in ethanol (250 mL) was refluxed for 3 h. After cooling at room temperature, the nitro-compound was isolated by filtration under vacuum and was washed with cold ethanol (3 x 10 mL). It was dried overnight in a vacuum dryer, and was yielded 11.771 g (85%) of the imine as an orange solid.

Mp: 72–73 °C.

IR (neat) ν : 1605.0 (C=N), 1517.8 (NO₂), 1338.5 (NO₂) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.95 (s, 1H, CH=N); 8.31 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{3'}); 8.07 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{6'}); 7.74 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{5'}); 7.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{4'}); 7.22 (s, 4H, H₂, H₃, H₅ and H₆); 2.42 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 154.7 (CH=N), 149.2 (C₁), 148.4 (C_{2'}), 137.0 (C₄), 133.5 (C_{5'}), 131.2 (C_{1'}), 130.9 (C_{4'}), 129.8 (C₃ and C₅), 129.6 (C_{6'}), 124.5 (C_{3'}), 121.2 (C₂ and C₆), 21.0 (CH₃) ppm.

Reduction of the nitro group

The previous obtained imine (6.647 g, 27.7 mmol) was dissolved in ethanol (200 mL) and was refluxed during 10 minutes. Next, hydrated sodium sulfide (60% of purity, (4.31 g, 55.4 mmol) was added and the reflux is maintained 10 minutes more. Followed, the reaction mixture was cooling at 0 °C for 4 h. The yellow precipitate formed was filtered and washed with cold water (3 x 10 mL) followed by a few drops of ethanol and was dried overnight in a vacuum dryer in presence of phosphorus pentoxide. A yield of 4.61 g (79%) of the desire product was obtained and was used in the next reactions without any purification process.

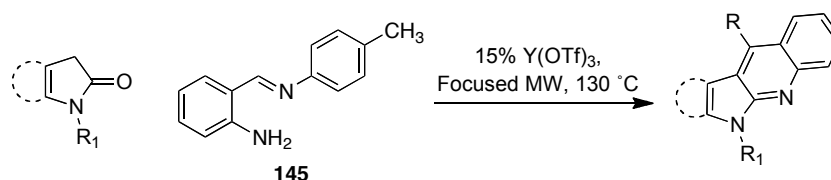
Mp: 97-98 °C.

IR (neat) ν : 3444.1 (NH), 3258.0 (NH), 1623.9 (C=N) cm⁻¹.

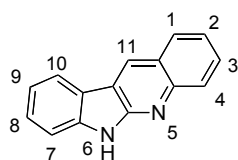
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.56 (s, 1H, CH=N); 7.36 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.5 Hz, H_{6'}); 7.27-7.18 (m, 3H, H₃, H₅ and H_{4'}); 7.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H₂ and H₆); 6.76 (t, 1H, J = 7.0 Hz, H_{5'}); 6.74 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{3'}); 6.57 (br s, 2H, NH₂); 2.24 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 162.4 (CH=N), 149.9 (C₁), 148.8 (C_{2'}), 135.3 (C₄), 134.3 (C_{4'}), 131.6 (C_{6'}), 129.8 (C₃ and C₅), 120.8 (C₂ and C₆), 117.8 (C_{1'}), 116.2 (C_{5'}), 115.8 (C_{3'}), 21.0 (CH₃) ppm.

Preparation of compounds 146-150 from lactames by Friedländer-Borsche reaction



The suitable lactame, imine **145** and yttrium triflate were placed in a microwave tube. The mixture was exposed to focused-microwave irradiation for 1 h, with 200 W of maximum power, achieving 130 °C. Once the irradiation was complete, the mixture was cooled, dichloromethane (10 mL) was added and was washed with water (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture (8:2) afforded the desired compounds **146-150**.

6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoline (146)

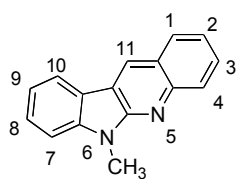
Prepared from oxindole (86 mg, 0.65 mmol) and imine **145** (105 mg, 0.5 mmol); yield: 98 mg (90%); orange solid.

Mp: 235-239 °C.

IR (neat) ν : 3500-2850 (NH), 1646.7 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10.56 (br s, 1H, NH); 7.96 (s, 1H, H_{11}); 7.65 (dd, 1H, $J = 7.8$, 0.9 Hz, H_1); 7.53 (td, 1H, $J = 7.2$, 1.4 Hz, H_3); 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_7); 7.33-7.26 (m, 3H, H_2 , H_4 , and H_9); 6.94 (dd, 1H, $J = 7.4$, 1.2 Hz, H_{10}); 6.90-6.85 (m, 1H, H_8) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 162.7 (C_{5a}), 145.8 (C_{4a}), 141.4 (C_{11}), 137.8 (C_{11a}), 132.6 (C_{6a}), 131.4 (C_4), 130.5 (C_3), 129.5 (C_2), 127.9 (C_1), 123.8 (C_{10b}), 123.0 (C_9), 120.2 (C_{10a}), 119.1 (C_{10}), 117.6 (C_8), 115.6 (C_7) ppm.

6-Methylindolo[2,3-*b*]quinoline (147)

Prepared from 1-methyloxindole (95 mg, 0.65 mmol) and imine **145** (105 mg, 0.5 mmol); yield 72 mg (62%); orange oil.

Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C 82.73, H

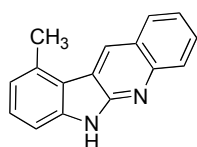
5.21, N 12.06; found: C 82.43, H 5.38, N 11.84.

IR (neat) ν : 2926.9, 1607.1, 1493.1, 1396.7, 742.3 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8.50 (s, 1H, H_{11}); 8.02 (m, 2H, H_1 and H_7); 7.87 (dd, 1H, $J = 8.1$, 1.3 Hz, H_4); 7.62 (ddd, 1H, $J = 8.4$, 6.8, 1.5 Hz, H_3); 7.47 (ddd, 1H, $J = 8.2$, 7.5, 1.2 Hz, H_9); 7.35 (ddd, 1H, $J = 8.3$, 6.8, 1.3 Hz, H_2); 7.26 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{10}); 7.19 (td, 1H, $J = 7.5$, 0.9 Hz, H_8); 3.84 (s, 3H, $\text{N}_6\text{-CH}_3$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 152.7 (C_{5a}), 146.7 (C_{4a}), 142.7 (C_{6a}), 128.8 (C_3), 128.5 (C_4), 128.0 (C_9), 127.4 (C_{11}), 127.3 (C_1), 124.0 (C_{11a}), 122.8 (C_2), 121.3 (C_7), 120.3 (C_{10a}), 119.8 (C_8), 118.1 (C_{10b}), 108.6 (C_{10}), 27.6 ($\text{N}_6\text{-CH}_3$) ppm.

10-Methyl-6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoline (148)



Prepared from 4-methyloxindole (96 mg, 0.65 mmol) and imine **145** (105 mg, 0.5 mmol), yield: 89 mg (59%); orange solid.

Mp: 265-267 °C.

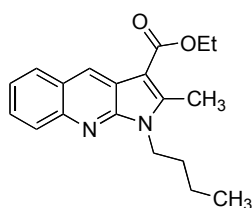
Elemental analysis (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C 82.73, H 5.21, N 12.06; found: C 82.53, H 5.23, N 12.15.

IR (neat) ν : 3490.1-2952.2 (NH), 1646.5 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10.83 (br s, 1H, NH); 7.84 (s, 1H, H_{11}); 7.61-7.49 (m, 2H, H_1 and H_3); 7.31-7.23 (m, 3H, H_2 , H_4); 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz H_9); 6.79 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_7); 6.70 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_8); 2.19 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 162.2 (C_{5a}), 144.8 (C_{4a}), 141.9 (C_{11}), 138.1 (C_{10}), 137.9 (C_{11a}), 130.6 (C_4 and C_{6a}), 130.4 (C_3), 128.8 (C_2), 127.8 (C_1), 122.7 (C_{10b}), 120.6 (C_9), 120.0 (C_8), 115.5 (C_7), 113.8 (C_{10a}), 20.4 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$) ppm.

1-Butyl-2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]quinoline-3-carboxylate (149)



Prepared from ethyl 1-butyl-2-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate **137** (225 mg, 1 mmol) and imine **145** (210 mg, 1 mmol); yield 78 mg (25%); yellow solid.

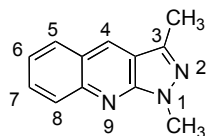
Mp: 54-55 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{19}H_{22}N_2O_2$: C 73.52, H 7.14, N 9.03; found: C 73.83, H 7.18, N 9.05.

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8.81 (s, 1H, H_9); 8.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_5); 8.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_8); 8.68 (td, 1H, $J = 8.3, 1.4$ Hz, H_6); 8.48 (td, 1H, $J = 8.0, 1.1$ Hz, H_7); 4.54–4.42 (m, 4H, OCH_2CH_3 and $H_{1'}$); 2.39 (s, 3H, C_2-CH_3); 1.92–1.79 (m, 2H, $H_{2'}$), 1.55–1.41 (m, 2H, $H_{3'}$); 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.00 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 165.5, 150.7, 146.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 125.8, 123.5, 120.2, 101.6, 59.7, 41.6, 31.8, 20.1, 14.7, 13.8, 12.6 ppm.

1,3-dimethylpyrazolo[3,4-*b*]quinoline (150)



Prepared from 1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one (112 mg, 1 mmol) and imine **145** (210 mg, 1 mmol); yield: 118 mg (60%); yellow oil.

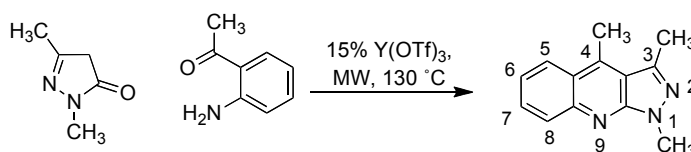
Elemental analysis (%) calcd for $C_{12}H_{11}N_3$: C 73.07, H 5.62, N 21.30; found: C 73.00, H 5.65, N 21.34.

IR (neat) ν : 2922.1, 1616.8, 1511.7, 1459.0, 1383.0, 1305.6, 1198.1, 784.7 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8.54 (s, 1H, H_4); 8.13 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_8); 7.99 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.4$ Hz, H_5); 7.77 (td, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H_7); 7.45 (td, 1H, $J = 7.5, 1.1$ Hz, H_6); 4.20 (s, 3H, N_1-CH_3); 2.72 (s, 3H, C_3-CH_3) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 151.0 (C_4), 148.3 (C_{8a}), 141.1 (C_3), 130.5 (C_7), 129.8 (C_4), 129.3 (C_5), 128.0 (C_8), 123.7 (C_{4a}), 123.3 (C_6), 116.7 (C_{3a}), 33.6 (N_1-CH_3), 12.7 (C_3-CH_3) ppm.

Synthesis of 1,3,4-trimethylpyrazolo[3,4-*b*]quinoline (151) by Friedländer reaction



1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one (112 mg, 1 mmol), *o*-aminoacetophenone (135 mg, 1 mmol) and yttrium triflate were placed in a microwave tube. The mixture was exposed to focused-microwave irradiation for 1 h, with 200 W of maximum power, achieving 130 °C. Once the irradiation was complete, the mixture was cooled, dichloromethane (10 mL) was added and was washed with water (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture (8:2) afforded 116 mg (55%) of the desired compound 151 as a yellow solid.

Mp: 138-140 °C

Elemental analysis (%) calcd for C₁₃H₁₃N₃: C 73.91, H 6.20, N 19.89; found: C 73.80, H 6.19, N 20.01.

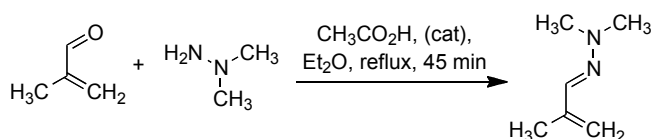
IR (neat) ν : 2921.3, 1603.7, 1577.2, 1513.4, 1451.0, 1381.1, 1342.9, 1251.8 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8.18 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H₈); 8.09 (d, 1H, *J* = 8.5, 1.4 Hz, H₅); 7.75 (td, 1H, *J* = 8.1, 1.4 Hz, H₇); 7.45 (td, 1H, *J* = 8.5, 1.2 Hz, H₆); 4.16 (s, 3H, N₁-CH₃); 3.11 (s, 3H, C₄-CH₃); 2.87 (s, 3H, C₃-CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 150.8 (C₄), 148.3 (C_{8a}), 141.2 (C₄), 141.1 (C₃), 130.0 (C₇), 128.6 (C₅), 124.6 (C₈), 123.4 (C_{4a}), 122.9 (C₆), 115.9 (C_{3a}), 33.4 (N₁-CH₃), 16.3 (C₄-CH₃) 14.6 (C₃-CH₃) ppm.

10.7 SYNTHESIS OF HEXAHYDROPYRROLO[3,2-*b*]INDOLE DERIVATIVES

Synthesis of (*E*)-1,1-dimethyl-2-(2-methylallylidene)hydrazine (**152**)¹⁹⁹

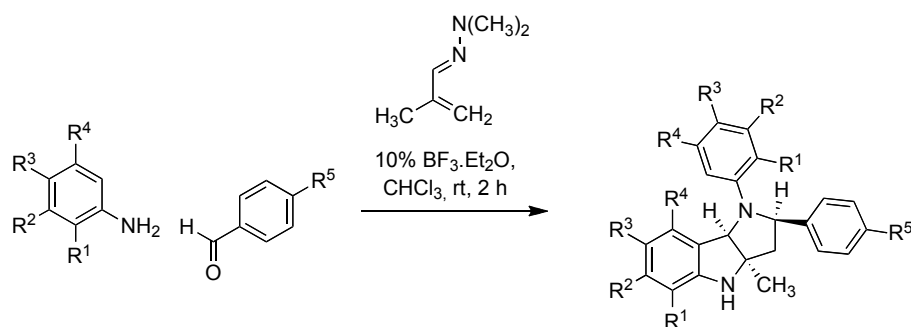


To a stirred solution of methacrolein (4.9 mL, 60 mmol) in diethyl ether (50 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (9.1 mL, 120 mmol) and acetic acid (1 mL) dropwise and the resulting yellow solution was reflux for 45 minutes. After cooling at room temperature it was washed successively with saturated NaHCO_3 (2 x 50 mL) and water (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. Removal of the solvent on a water bath keeping the temperature below 60°C , to avoid volatilization of the resulting hydrazone, provided 6.39 g (95 %) of **152** as a yellow liquid, that was used in subsequent reactions with no further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7.03 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 5.10 (s, 1H, CH_2); 5.02 (s, 1H, CH_2); 2.85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1.91 (s, 3H, CH_3) ppm.

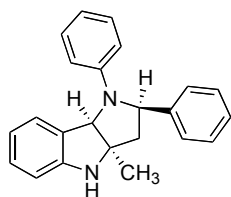
^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 142.1 (C_2), 135.7 ($\text{CH}=\text{N}$), 114.3 (CH_2), 42.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 17.2 (CH_3) ppm.

¹⁹⁹ Waldner, A. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 486.

Synthesis of hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole derivatives

The suitable aniline (2 eq) and aldehyde (1 eq) were mixed well without any solvent for 5-10 minutes. The mixture was then dissolved in chloroform (15 mL for 3 mmol scale) and stirred. Then, 10% of BF₃·Et₂O was added to the reaction mixture, followed by the addition of 1.2 eq of methacrolein dimethylhydrazone **152**. Stirring was continued during two hours. After completion of the reaction, as indicated by TLC, the reaction mixture was mixed with water (10 mL), extracted with chloroform (3 x 10 mL), and the organic layer was dried and evaporated. Purification was achieved through silica gel column chromatography, using petroleum ether-ethyl acetate (95:5) as eluent.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-3*a*-Methyl-1,2-diphenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydro-pyrrolo[3,2-*b*]indole (153)**



Prepared from aniline (186 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 222 mg (68%).

Mp: 174-175 °C.

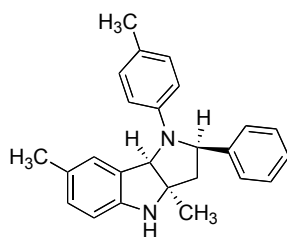
Elemental analysis (%) calcd for C₂₃H₂₂N₂: C 84.63, H 6.79, N 8.58; found: C 84.41, H 6.80, N 8.76.

IR (neat) ν : 3356.5, 2960.3, 2866.9, 1597.9, 1501.8, 1351.6, 1251.7, 1152.0 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.57 (s, 3H, CH₃), 2.21 (dd, *J* = 12.3, 9.2 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.53 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H, H_{3eq}), 3.90 (br s, 1H, NH), 4.88 (dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.16 (s, 1H, H_{8b}), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 6.77-6.84 (m, 3H, Ar-N), 6.91 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H, H₇), 7.18-7.29 (m, 8H, Ar), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₈) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 25.5, 50.1, 64.6, 69.3, 74.8, 111.3, 113.5, 117.3, 120.1, 126.0, 126.2, 127.3, 129.1, 129.4, 129.5, 131.6, 144.0, 147.9, 149.4 ppm.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-3*a*,7-Dimethyl-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (154)**



Prepared from *p*-toluidine (214 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 209 mg (59%).

Mp: 181-182 °C.

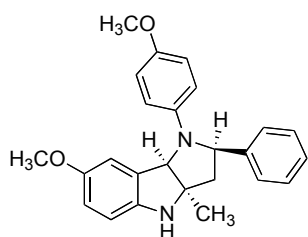
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₆N₂: C 84.70, H 7.39, N 7.90; found: C 84.50, H 7.50, N 8.05.

IR (neat) ν : 3353.5, 2960.6, 2859.6, 1618.1, 1517.3, 1491.1, 1349.0, 1292.1, 1157.5, 1114.2 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.59 (s, 3H, CH₃), 2.22 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.52 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H, H_{3eq}), 4.87 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H, H₂), 5.14 (s, 1H, H_{8b}), 6.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₅), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-N), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₆), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-N), 7.25-7.33 (m, 5H, Ar), 7.49 (s, 1H, H₈) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 20.8, 21.6, 25.6, 50.3, 64.8, 69.3, 75.3, 111.5, 113.5, 126.1, 126.5, 126.7, 127.3, 129.2, 129.7, 129.9, 130.2, 132.4, 144.3, 146.1, 147.1 ppm.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-7-Methoxy-3*a*-methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (155a)**



Prepared from *p*-anisidine (246 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 112 mg (29%).

Mp: 147-148 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₆N₂O₂: C 77.69, H 6.78, N 7.25; found: C 77.83, H 6.72, N 7.35.

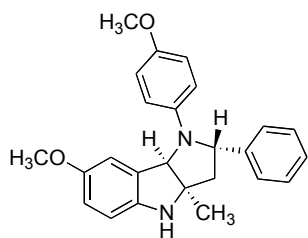
IR (neat) ν : 3355.0, 2956.4, 2830.5, 1602.9, 1510.4, 1491.2, 1239.8, 1036.7 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.60 (s, 3H, CH₃), 2.03 (dd, J = 12.6, 9.3 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.50 (dd, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H, H_{3eq}), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H,

OCH₃), 4.64 (dd, *J* = 9.3, 6.2 Hz, 1H, H₂), 5.39 (s, 1H, H_{8b}), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₅), 6.57-6.77 (m, 6H, Ar), 7.17-7.33 (m, 5H, Ar) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 27.3, 52.9, 55.8, 56.1, 62.7, 69.3, 75.4, 110.9, 113.1, 114.3, 115.3, 121.3, 127.0, 127.1, 128.8, 129.5, 140.1, 143.3, 145.2, 153.0, 153.3 ppm.

(±)-(2*S,3*aR**,8*bR**)-7-Methoxy-3*a*-methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (155b)**



Prepared from *p*-anisidine (246 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 112 mg (29%).

Mp: 108-111 °C.

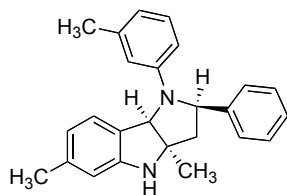
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₆N₂O₂: C 77.69, H 6.78, N 7.25; found: C 77.34, H 6.54, N 6.98.

IR (neat) ν: 3343.4, 2927.2, 1510.2, 1489.0, 1242.8, 1037.3, 815.0 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.51 (s, 3H, CH₃), 2.13 (dd, *J* = 12.2, 9.8 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.45 (dd, *J* = 12.2, 6.7 Hz, 1H, H_{3eq}), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.74 (dd, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1H, H₂), 5.01 (s, 1H, 8b), 6.60-6.83 (m, 6H, Ar), 7.15- 7.25 (m, 6H, Ar) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.7, 49.5, 55.7, 56.1, 64.4, 69.1, 75.4, 111.7, 112.5, 113.7, 114.2, 114.7, 125.6, 126.8, 128.6, 133.8, 141.8, 142.2, 143.5, 151.5, 151.6 ppm.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-1-(3-Methylphenyl)-3*a*,6-dimethyl-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (156*a*)**



Prepared from *m*-toluidine (214 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 135 mg (38%).

Mp: 167-170°C.

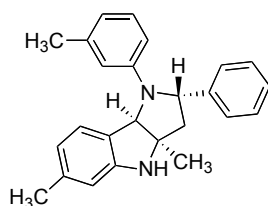
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₆N₂: C 84.70, H 7.39, N 7.90; found: C 84.43, H 7.19, N 7.72.

IR (neat) ν : 3349.3, 2961.3, 2920.0, 1602.1, 1493.8, 1454.9, 1350.8, 1319.5, 1112.2, 909.5, 767.2, 731.5, 700.1 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.51 (s, 3H, CH₃), 2.15 (dd, *J* = 12.3, 9.3 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.46 (dd, *J* = 12.3, 7.1 Hz, 1H, H_{3eq}), 4.81 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.06 (s, 1H, H_{8b}), 6.44-6.59 (m, 3H, Ar), 6.64-6.70 (m, 2H, Ar), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.22-7.17 (m, 5H, Ar), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 21.5, 21.9, 25.0, 49.7, 64.0, 68.9, 74.1, 110.2, 111.5, 113.7, 117.7, 120.4, 125.3, 125.5, 126.6, 128.4, 128.5, 128.8, 138.6, 138.8, 143.7, 147.5, 149.1 ppm.

(±)-(2*S,3*aR**,8*bR**)-1-(3-Methylphenyl)-3*a*,6-dimethyl-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (156*b*)**



Prepared from *m*-toluidine (214 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 135 mg (38%).

Mp: 120-123 °C.

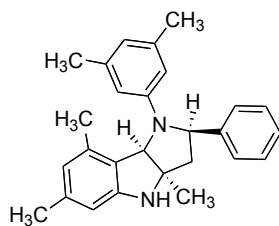
Elemental analysis (%) calcd for $C_{25}H_{26}N_2$: C 84.70, H 7.39, N 7.90; found: C 84.37, H 7.29, N 7.61.

IR (neat) ν : 3365.9, 2961.3, 2920.0, 1597.3, 1490.0, 1456.9, 759.3 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 2.04 (dd, J = 12.1, 9.8 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.41 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H, H_{3eq}), 3.74 (br s, 1H, NH), 4.84 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H, H_2), 5.24 (s, 1H, H_{8b}), 6.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 6.59–6.63 (m, 2H, Ar), 6.73 (s, 1H, H_5), 6.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H,), 7.08–7.33 (m, 6H, Ar) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 19.8, 21.3, 25.7, 51.8, 64.1, 69.5, 74.6, 106.5, 120.2, 122.0, 122.6, 126.3, 126.5, 126.6, 127.1, 127.7, 128.1, 128.7, 137.4, 137.7, 142.8, 146.2, 151.9 ppm.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-1-(3,5-Dimethylphenyl)-3*a*,6,8-trimethyl-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (157)**



Prepared from 3,5-dimethylaniline (121 mg, 2 mmol), benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 355 mg (93%).

Mp: 216–217 °C.

Elemental analysis (%) calcd for $C_{27}H_{30}N_2$: C 84.77, H 7.90, N 7.32; found: C 84.59, H 7.95, N 7.39.

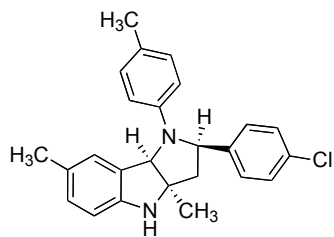
IR (neat) ν : 3346.2, 2961.6, 2919.4, 1597.2, 1454.1, 1352.4, 1298.2, 1206.1, 1152.3, 1065.2 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 1.47 (s, 3H, CH_3), 2.19 (dd, J = 11.8, 10.5 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.26 (s, 6H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.43 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 1H, H_{3eq}), 3.85 (br s, 1H, NH), 4.81 (dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H, H_2),

5.21 (s, 1H, H_{8b}), 6.36 (s, 1H, H₅), 6.48 (s, 3H, Ar-N), 6.54 (s, 1H, H₇), 7.20-7.32 (m, 5H, Ar) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.8, 21.8, 22.3, 24.4, 49.3, 66.4, 69.3, 74.6, 110.0, 112.1, 119.6, 123.5, 126.0, 126.5, 127.2, 129.1, 136.2, 138.6, 138.9, 145.2, 149.2, 149.9 ppm.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-2-(4-Chlorophenyl)-3*a*,7-dimethyl-1-(*p*-tolyl)-1,2,3,4*a*,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (158)**



Prepared from *p*-toluidine (214 mg, 2 mmol), *p*-chlorobenzaldehyde (140 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 148 mg (38%).

Mp: 101-104 °C.

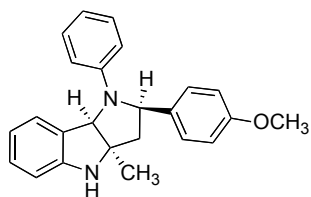
Elemental analysis (%) calcd for C₂₅H₂₅ClN₂: C 77.20, H 6.48, N 7.20; found: C 76.97, H 6.21, N 7.08.

IR (neat) ν: 3357.6, 2922.7, 1617.8, 1517.2, 1489.9, 1349.6, 1291.9, 1088.8, 1013.6, 908.6, 804.0, 731.5 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.50 (s, 3H, CH₃), 2.10 (dd, *J* = 12.2, 9.1 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.45 (dd, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 1H, H_{3eq}), 4.76 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.04 (s, 1H, H_{8b}), 6.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₅), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.10- 7.21 (m, 4H, Ar), 7.37 (s, 1H, H₈) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 20.2, 21.0, 25.0, 49.4, 63.7, 69.0, 74.5, 110.0, 113.0, 126.1, 126.2, 127.0, 128.8, 129.3, 129.4, 129.7, 131.6, 132.3, 142.3, 145.1, 146.4 ppm.

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-2-(4-Methoxyphenyl)-3*a*-methyl-1-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (159)**



Prepared from aniline (186 mg, 2 mmol), *p*-methoxybenzaldehyde (136 mg, 1 mmol) and methacrolein dimethylhydrazone **152** (135 mg, 1.2 mmol); yield: 210 mg (59%).

Mp: 148-149 °C.

Elemental analysis (%) calcd for C₂₄H₂₄N₂O: C 80.87, H 6.79, N 7.86; found: C 80.66, H 6.95, N 8.09.

IR (neat) ν : 3357.8, 2958.7, 2836.0, 1597.7, 1501.8, 1464.2, 1353.8, 1245.2, 1170.5, 1035.1 cm⁻¹.

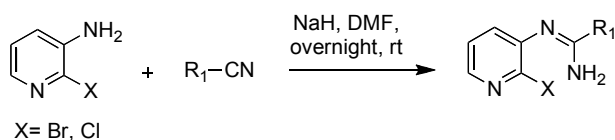
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.52 (s, 3H, CH₃), 2.15 (dd, *J* = 12.2, 9.3 Hz, 1H, H_{3ax}), 2.47 (dd, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 1H, H_{3eq}), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.80 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.10 (s, 1H, H_{8b}), 6.65-6.90 (m, 6H, Ar), 7.11-7.28 (m, 6H, Ar), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 25.4, 50.2, 55.6, 64.0, 69.2, 74.7, 111.3, 113.4, 114.4, 117.2, 120.0, 126.1, 127.1, 129.3, 129.5, 135.9, 147.8, 149.3, 158.9 ppm.

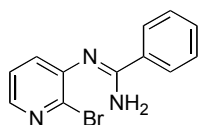
10.8 SYNTHESIS OF PYRIDOPYRIMIDINES BY PALLADIUM-CATALYZED ISONITRILE INSERTION REACTIONS

Preparation of 2-halo-3-pyridylamidines 160 and 162-167

General procedure



A solution of the suitable 2-halopyridine (1.1 eq) and nitrile (1 eq) in dry DMF was added dropwise to a suspension of NaH (1.5 eq, previously washed with 30 mL of pentane) in DMF at 0 °C. The mixture was stirred for 5 min at 0 °C and, then overnight at room temperature. The reaction was quenched with ice-water. If a precipitate appeared, it was filtered and then dissolved in ethyl acetate. If there was not precipitate, the mixture was extracted with dichloromethane. In any cases the organic phase was dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with the corresponding mixture of CH₂Cl₂:EtOAc, if it was required, afforded the desired products.

***N*-(2-Bromo-3-pyridyl)benzimidamide (160)**

Prepared from NaH (0.180 g, 4.500 mmol) 2-bromopyridin-3-amine (0.571 g, 3.300 mmol) and benzonitrile (0.31 mL, 3.00 mmol); extracted with CH₂Cl₂;

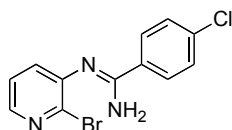
eluent: CH₂Cl₂:EtOAc, 98:2, 95:5, 9:1, 8:2; yield 549 mg (65%); yellow solid.

Mp: 74-77 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁BrN₃ [M+H]⁺: 276.0131; found 276.0127.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.07 (s, 1H, H₆); 7.91 (s, 2H, H₂); 7.55-7.41 (m, 3H, H₄', H₃'); 7.31 (s, 1H, H₄); 7.24 (s, 1H, H₅) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 144.2, 131.2, 130.7, 128.7, 127.0, 123.5 ppm.

***N*-(2-Bromo-3-pyridyl)-4-chlorobenzimidamide (162)**

Prepared from NaH (0.12 g, 3.00 mmol) 2-bromopyridin-3-amine (0.381 g, 2.200 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (0.31 mL, 3.00 mmol); yield: 354

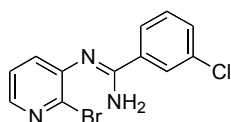
mg (56%); light brown solid.

Mp: 160-161 °C

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀BrClN₃ [M+H]⁺: 309.9741, found 309.9737.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.10 (s, 1H, H₆); 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃'); 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₂'), 7.35 – 7.22 (m, 2H, H₄, H₅), 4.87 (br s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 154.7, 144.8, 144.4, 137.4, 136.5, 133.3, 130.6, 128.9, 128.4, 123.6 ppm.

***N*-(2-Bromo-3-pyridyl)-3-chlorobenzimidamide (163)**

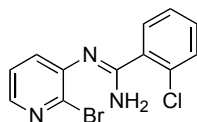
Prepared from NaH (0.12 g, 3.00 mmol) 2-bromopyridin-3-amine (0.381 g, 2.200 mmol) and 3-chlorobenzonitrile (0.31 mL, 3.00 mmol); extracted with CH₂Cl₂; eluent: CH₂Cl₂: EtOAc, 95:5, 9:1, 7:3; yield: 458 mg (73%); orange solid.

Mp: 126-128 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀BrClN₃ [M+H]⁺: 309.9741; found 309.9732.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.11 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H₆); 7.92 (s, 1H, H_{2'}); 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{6'}); 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{4'}); 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{5'}); 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄); 7.27 (dd, *J* = 7.5, 4.6 Hz, 1H, H₅); 4.89 (br s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 154.4, 144.8, 144.5, 136.6, 136.4, 134.8, 131.3, 130.6, 130.0, 127.4, 125.1, 123.6 ppm.

***N*-(2-Bromo-3-pyridyl)-2-chlorobenzimidamide (164)**

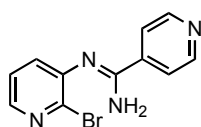
Prepared from NaH (0.12 g, 3.00 mmol) 2-bromopyridin-3-amine (0.381 g, 2.200 mmol) and 2-chlorobenzonitrile (0.31 mL, 3.00 mmol); eluent: CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5, 9:1, 8:2; yield: 354 mg (56%); orange solid.

Mp: 190- 191 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀BrClN₃ [M+H]⁺: 309.9741; found 309.9730.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.08 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H, H₆); 7.51 (s, 1H, H_{3'}); 7.31 (s, 1H, H₄); 7.23 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H, H₅); 7.17 (s, 1H, H_{5'} or H_{4'}); 6.56 (s, 1H, H_{4'} or H_{5'}); 5.04 (br s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 155.1, 144.6, 144.3, 136.5, 134.8, 131.3, 131.2, 130.9, 130.7, 130.2, 127.3, 123.7 ppm.

***N*-(2-Bromo-3-pyridyl)isonicotinimidamide (165).**

Prepared from NaH (0.24 g, 6.00 mmol) 2-bromopyridin-3-amine (0.761 g, 4.40 mmol) and isonicotinonitrile (0.416 g, 4.000 mmol); eluent: CH₂Cl₂: EtOAc, 2:1, 1:1,

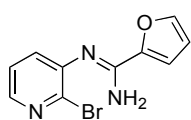
EtOAc; yield: 1.00 g (90%); yellow solid.

Mp: 158-159 °C

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀BrN₄ [M+H]⁺: 277.0083; found 277.0077.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H_{3'}); 8.11 (dd, *J* = 4.3, 2.0 Hz, 1H, H₆); 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H_{2'}); 7.30 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H₄); 7.28 (dd, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H, H₅); 5.04 (br s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 153.6, 150.5, 144.7, 144.4, 142.2, 136.2, 130.3, 123.6, 121.0 ppm.

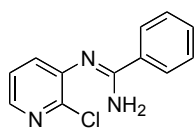
***N*-(2-Bromo-3-pyridyl)furan-2-carboximidamide (166)**

Prepared from NaH (0.30 g, 7.50 mmol), 2-bromopyridin-3-amine (0.952 g, 5.50 mmol) and furan-2-carbonitrile (0.44 mL, 5.00 mmol); yield: 1.08 g (81%); light orange

solid.

Mp: 171-173 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₉N₃O [M+H]⁺: 265.9924; found 265.9916.

***N*-(2-Chloro-3-pyridyl)benzimidamide (167)**

Prepared from NaH (0.60 g, 15.00 mmol) 2-chloropyridin-3-amine (1.524 g, 12 mmol) and benzonitrile (1.032 g, 10.00 mmol); eluent: CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5, 8:2; 1:1; yield

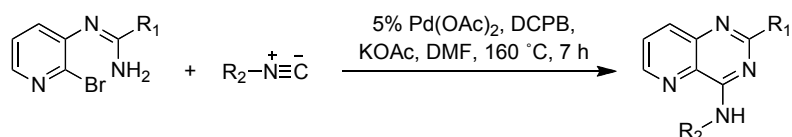
1.155 g (50%); orange paste.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀ClN₃ [M+H]⁺: 232.0563, found 232.0633

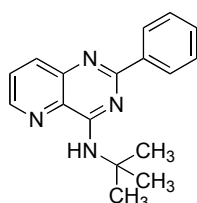
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.12 (s, 1H, H₆); 7.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz, H₂', H₆'); 7.54-7.44 (m, 4H, H₃', H₄', H₅'); 7.36 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H₄); 7.29 (m, 1H, H₅); 4.85 (br s, 2H, NH₂) ppm.²⁰⁰

²⁰⁰ Redhouse, A.D.; Thompson, R.J.; Wakefield, B.J.; Wardell, J.A. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 7619.

Synthesis of pyrido[3,2-*d*]pyrimidine derivatives 161 and 168-173



A round-bottomed flask was charged with $Pd(OAc)_2$ (5 mmol %) and DCPB (2-(dicyclohexylphosphanyl)biphenyl) (10 mmol %) followed by 5 mL of dry dimethylformamide (DMF). The mixture was flushed with N_2 for 10 min. In another round-bottomed flask potassium acetate (0.294 g, 3 mmol), the corresponding amidine (1 mmol) and the suitable isocyanide (1.5 mmol) were weighed. To this mixture, the Pd-catalyst solution was added and the flask was flushed with N_2 . Then, the mixture was stirred and heated at 160 °C for 7 h. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using the corresponding mixture of solvents as eluent.

***N*-tert-Butyl-2-phenylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (161)**

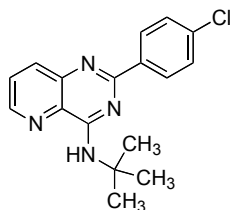
Prepared from Pd(OAc)₂ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol %), N-(2-bromo-3-pyridyl)benzimidamide **160** (0.276 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent: CH₂Cl₂ (100%), then CH₂Cl₂/ EtOAc (95:5); yield 201 mg (72%); yellow solid.

Mp: 93-95 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₈N₄ [M+H]⁺: 279.1531; found 279.1608.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.61 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.5 Hz, H₆); 8.55 (dd, 2H, *J* = 8.5, 2.0 Hz, H₂', H₆'); 8.12 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H₈); 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.0 Hz, H₇); 7.50-7.47 (m, 3H, H₃', H₄', H₅'); 7.20 (br s, 1H, NH); 1.70 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 160.9, 159.0, 147.1, 144.8, 138.9, 136.1, 131.5, 130.2, 128.5, 128.3, 127.3, 52.1, 28.7 ppm.

***N*-tert-Butyl-2-(4-chlorophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (168)**

Prepared from Pd (OAc)₂ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol %), N-(2-bromo-3-pyridyl)-4-chloro-benzimidamide **162** (0.310 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol);

eluent: CH₂Cl₂/ EtOAc (98:2), then CH₂Cl₂/EtOAc (95:5); yield 207 mg (66%); orange crystals.

Mp: 131-133 °C.

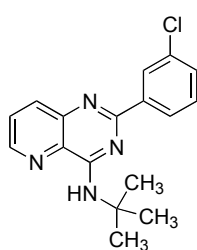
HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₇ClN₄ [M+H]⁺: 313.1141; found 313.1213.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.62 (dd, 1H, *J* = 4.3, 1.6 Hz, H₆); 8.49 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂', H₆'); 8.10 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.5 Hz, H₈); 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.2

Hz, H₇); 7.45 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{3'}, H_{5'}); 7.22 (br s, 1H, NH); 1.69 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 159.9, 159.0, 147.3, 144.7, 137.4, 136.3, 136.0, 131.5, 129.9, 129.8, 128.5, 128.4, 127.4, 52.1, 28.7 ppm.

***N*-tert-Butyl-2-(3-chlorophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (169)**



Prepared from Pd (OAc)₂ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol %), *N*-(2-Bromo-3-pyridyl)-3-chloro-benzimidamide **163** (0.310 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent: CH₂Cl₂ (100%); yield 222 mg (71%); light yellow solid.

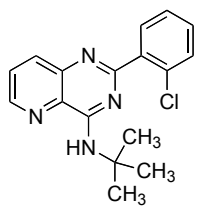
Mp: 119-121 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₇ClN₄ [M+H]⁺: 313.1141; found 313.1218.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.62 (dd, 1H, *J* = 4.5, 1.5 Hz, H₆); 8.53 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H_{2'}); 8.43 (dt, 1H, *J* = 7.0, 1.5 Hz, H_{4'}); 8.10 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H₈); 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.0 Hz, H₇); 7.44-7.41 (m, 2H, H_{5'}, H_{6'}); 7.24 (br s, 1H, NH); 1.69 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 159.6, 159.1, 147.4, 144.6, 140.8, 136.1, 134.3, 131.5, 130.1, 129.5, 128.6, 127.4, 126.6, 52.2, 28.7 ppm.

***N*-tert-Butyl-2-(2-chlorophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (170)**



Prepared from Pd(OAc)₂ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol %), *N*-(2-bromo-3-pyridyl)-2-chloro-benzimidamide **164** (0.310 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent:

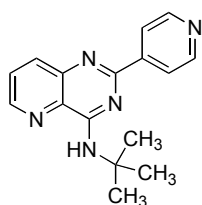
CH₂Cl₂/EtOAc (99:1), then CH₂Cl₂/EtOAc (95:5); yield 90 mg (29%); yellow paste.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{17}ClN_4$ $[M+H]^+$: 313.1141; found 313.1220.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.67 (dd, 1H, J = 4.5, 1.5 Hz, H_6); 8.13 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz, H_8); 7.78- 7.76 (m, 1H, $H_{6'}$); 7.63 (dd, 1H, J = 8.5, 4.0 Hz, H_7); 7.49- 7.47 (m, 1H, $H_{3'}$); 7.36- 7.33 (m, 2H, $H_{4'}$, $H_{5'}$); 7.29 (br s, 1H, NH); 1.69 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ : 162.4, 158.9, 147.7, 144.3, 139.5, 136.1, 132.6, 131.4, 131.0, 130.3, 129.6, 127.4, 126.5, 52.3, 28.7 ppm.

***N*-tert-Butyl-2-(4-pyridyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (171)**



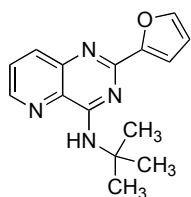
Prepared from $Pd(OAc)_2$ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol %), (Z)-*N'*-(2-bromo-3-pyridyl)-isonicotinimidamide **165** (0.277 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent: CH_2Cl_2 /EtOAc (8:2), then CH_2Cl_2 /EtOAc (1:1), CH_2Cl_2 /EtOAc (1:2), then EtOAc (100%); yield 196 mg (70%); crystals.

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}N_5$ $[M+H]^+$: 280.1484; found 280.1571.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.76 (dd, 2H, J = 4.4, 1.2 Hz, $H_{3'}$, $H_{5'}$); 8.67 (dd, 1H, J = 4.0, 1.6 Hz, H_6), 8.36 (dd, 2H, J = 4.4, 1.6 Hz, $H_{2'}$, $H_{6'}$); 8.14 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz, H_8); 7.65 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz, H_7); 7.28 (br s, 1H, NH); 1.70 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ : 159.2, 158.8, 150.1, 148.0, 146.3, 144.5, 136.3, 133.0, 131.7, 127.6, 122.4, 52.3, 28.6 ppm.

***N*-tert-Butyl-2-(2-furyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (172)**



Prepared from $Pd(OAc)_2$ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol %), *N*-(2-bromo-3-pyridyl)-furan-2-carboximidamide **166** (0.266 g, 1 mmol),

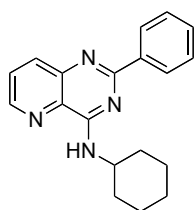
tert-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent: CH₂Cl₂/EtOAc (9:1); yield 94 mg (35%); yellow paste.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₆N₄O [M+H]⁺: 269.1324; found 269.1406.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.57 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.5 Hz, H₆); 8.15 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.5 Hz, H₈); 7.63 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, H_{3'}); 7.58 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.5 Hz, H₇); 7.31 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H_{4'}); 7.18 (br s, 1H, NH); 6.55 (dd, 1H, *J* = 3.0, 1.5 Hz, H_{5'}); 1.64 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 158.9, 154.0, 153.3, 147.0, 144.7, 144.5, 135.9, 131.5, 127.5, 133.6, 111.8, 52.2, 28.6 ppm.

***N*-cyclohexyl-2-phenylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine (173)**



Prepared from Pd (OAc)₂ (0.011 g, 0.05 mmol, 5 mmol %), DCPB (0.035 g, 0.10 mmol, 10 mmol) *N*-(2-bromo-3-pyridyl)-benzimidamide **160** (0.276 g, 1 mmol), cyclohexylisocyanide (0.164 g, 1.5 mmol); eluent: CH₂Cl₂ (100%), then CH₂Cl₂/EtOAc (95:5); yield 107 mg (35%); yellow solid.

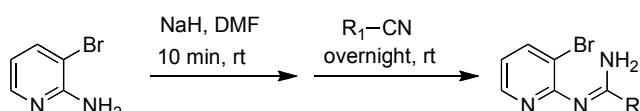
HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₀N₄ [M+H]⁺: 305.1688, found 305.1773.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.63 (dd, 1H, *J* = 4.5, 1.5 Hz, H₆); 8.54 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{2'}, H_{6'}); 8.13 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H₈); 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.0 Hz, H₇); 7.52-7.46 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}); 7.07 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH); 4.39-4.32 (m, 1H, Cy-H₁); 2.21 (dd, 2H, *J* = 12.0, 3.0 Hz, Cy), 1.86 (dt, 2H, *J* = 13.5, 4.0 Hz, Cy), 1.72 (dt, 1H, *J* = 9.0, 4.0 Hz, Cy-H₄); 1.59-1.50 (m, 2H, Cy); 1.48-1.40 (m, 2H, Cy); 1.36-1.25 (m, 1H, Cy-H₄) ppm.

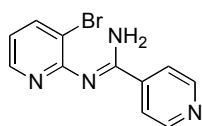
¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 161.5, 158.9, 147.2, 145.1, 138.8, 135.9, 131.2, 130.2, 128.5, 128.3, 127.4, 49.4, 32.7, 25.7, 24.9 ppm.

Synthesis of 3-bromo-2-pyridylamidine derivatives 174 and 175

General procedure



A solution 3-bromo-pyridin-2-amine (1.1 eq) in dry DMF was added dropwise to a suspension of NaH (1.5 eq, previously washed with 30 mL of pentane) in DMF at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C. Next, a solution of the suitable nitrile (1 eq) in dry DMF was added. The mixture was further stirred for 5 min at the same temperature and then overnight at room temperature. The reaction was quenched with ice-water. If a precipitate appeared, it was filtered and then dissolved in ethyl acetate. If there was not precipitate, the mixture was extracted with dichloromethane. In any cases the organic phase was dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with the corresponding mixture of $CH_2Cl_2:EtOAc$, if it was required, afforded the desired product.

***N*-(3-Bromo-2-pyridyl)isonicotinimidamide (174)**

Prepared from NaH (0.18 g, 4.50 mmol), 3-bromopyridin-2-amine (0.571 g, 3.30 mmol) and isonicotinonitrile (0.312 g, 3.00 mmol); yield: 0.613 g

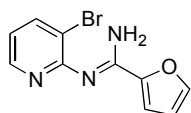
(72%); yellow solid.

Mp: 134-135 °C.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{10}BrN_4$ $[M+H]^+$: 277.0083; found 277.0078.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.75 (d, J = 6.1 Hz, 2H, $H_{3'}$); 8.29 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, H, H_6); 7.96 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_4); 7.90 (d, J = 6.1 Hz, 2H, $H_{2'}$); 6.86 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, H_5) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ : 158.8, 156.3, 150.4, 145.0, 144.0, 141.4, 121.2, 119.3, 119.0 ppm.

***N*-(3-Bromo-2-pyridyl)furan-2-carboximidamide (175)**

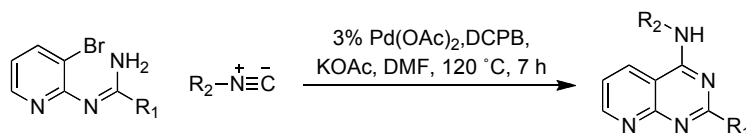
Prepared from NaH (0.30 g, 7.50 mmol), 3-bromopyridin-2-amine (1.038 g, 6.00 mmol) and furan-2-carbonitrile (0.469 g, 5.00 mmol); eluent: CH_2Cl_2 /EtOAc (95:5); yield:

0.997 g (75%); green oil.

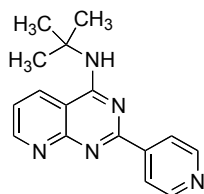
HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_8BrN_3O$ $[M+H]^+$: 265.9850; found 265.9903.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.22 (dd, 1H, J = 4.5, 1.5 Hz, H_6); 7.90 (dd, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, H_4); 7.51 (s, 1H, $H_{3'}$); 7.31 (d, 1H, J = 3.5 Hz, $H_{5'}$); 6.76 (dd, 1H, J = 7.5, 4.5 Hz, H_5); 6.54 (dd, 1H, J = 3.5, 1.5 Hz, $H_{4'}$) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ = 159.5, 150.6, 149.9, 144.9, 144.0, 141.1, 118.2, 117.9, 113.0, 112.5;

Synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives 176-178

A round-bottomed flask was charged with Pd (OAc)₂ (3 mmol %)and DCPB (2-(dicyclohexylphosphanyl)biphenyl) (6 mmol %) followed by 5 mL of dry dimethylformamide (DMF). The mixture was flushed with N₂ for 10 min. In another round-bottomed flask potassium acetate (0.294 g, 3 mmol) corresponding amidine (1 mmol) and isonitrile (1.5 mmol) were weighed. To this mixture, the Pd-catalyst solution was added and the flask was flushed with N₂. Then, the mixture was stirred and heated at 120 °C for 7 h. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduce pressure and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using the corresponding mixture of solvents as eluent.

***N*-tert-Butyl-2-(4-pyridyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (176)**

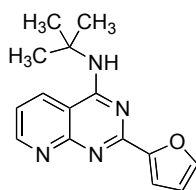
Prepared from Pd (OAc)₂ (0.0067 g, 0.03 mmol, 3 mmol %), DCPB (0.021 g, 0.6 mmol, 6 mmol %), *N*-(3-bromo-2-pyridyl)isonicotinimidamide **174** (0.277 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent: CH₂Cl₂/EtOAc (8:2), then CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), then EtOAc (100%); yield 260 mg (93%); bordeaux solid.

Mp >250 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₇N₅ [M+H]⁺: 280.1484; found 280.1562.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9.08 (dd, 1H, *J* = 4.4, 1.8 Hz, H₇); 8.78 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H_{2'}, H_{6'}); 8.47 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 8.07 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.8 Hz, H₅); 7.42 (dd, 1H, *J* = 8.1, 4.3 Hz, H₆); 5.73 (br s, 1H, NH); 1.70 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 161.5, 160.1, 159.2, 156.0, 150.2, 145.8, 130.1, 122.6, 121.2, 109.2, 53.4, 28.8 ppm.

***N*-tert-Butyl-2-(2-furyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-amine (177)**

Pd (OAc)₂ (0.0067 g, 0.03 mmol, 3 mmol %), DCPB (0.021 g, 0.6 mmol, 6 mmol %), *N*-(3-bromo-2-pyridyl)furan-2-carboximidamide **175** (0.264 g, 1 mmol), *tert*-butylisocyanide (0.125 g, 1.5 mmol); eluent:

CH₂Cl₂/EtOAc (95:5), then CH₂Cl₂/EtOAc (8:2), then CH₂Cl₂/EtOAc (1:1); yield 210 mg (78%); orange solid.

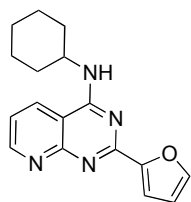
Mp >250 °C.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₆N₄O [M+H]⁺: 269.1324, found 269.1402.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9.00 (dd, 1H, *J* = 4.4, 1.6 Hz, H₇); 7.96 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H₅); 7.64 (s, 1H, H_{3'}); 7.41 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, H_{4'}); 7.29 (dd, 1H,

$J = 8.0, 4.4 \text{ Hz, H}_6$); 6.56 (dd, 1H, $J = 3.2, 1.6 \text{ Hz, H}_{5'}$); 5.58 (br s, 1H, NH); 1.66 (s, 9H) ppm.²⁰¹

***N*-cyclohexyl-2-(2-furyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (178)**



Prepared from $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0067 g, 0.03 mmol, 3 mmol %), DCPB (0.021 g, 0.6 mmol, 6 mmol %), *N*-(3-bromo-2-pyridyl)-furan-2-carboximidamide **175** (0.264 g, 1 mmol), cyclohexylisocyanide (0.164 g, 1.5 mmol); eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (8:2), then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1) then EtOAc (100%); yield 212 mg (72%); yellow solid.

Mp >250 °C.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.1480; found 295.1558.

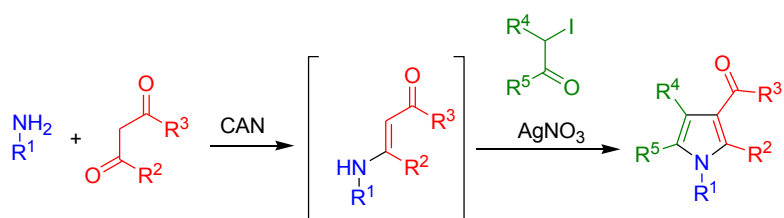
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.99 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.5 \text{ Hz, H}_7$); 8.07 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz, H}_5$); 7.62 (dd, 1H, $J = 1.5, 0.5 \text{ Hz, H}_{3'}$); 7.42 (d, 1H, $J = 3.5 \text{ Hz, H}_{4'}$); 7.29 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.5 \text{ Hz, H}_6$); 6.55 (dd, 1H, $J = 3.5, 2.0 \text{ Hz, H}_{5'}$); 5.74 (d, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz, NH}$); 4.45- 4.38 (m, 1H, Cy- H_1); 2.20 (dd, 2H, $J = 12.0, 3.0 \text{ Hz, Cy}$); 1.82 (dt, 2H, $J = 13.5, 3.5 \text{ Hz, Cy}$), 1.72 (dt, 2H, $J = 9.0, 3.5 \text{ Hz, Cy}$); 1.55- 1.48 (m, 2H, Cy); 1.37- 1.25 (m, 3H, Cy) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 159.8, 159.5, 157.0, 155.9, 152.9, 145.0, 130.1, 120.2, 114.3, 112.0, 108.3, 50.2, 32.8, 25.7, 24.9 ppm.

²⁰¹ Lavecchia, G.; Raboin, B.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5851.

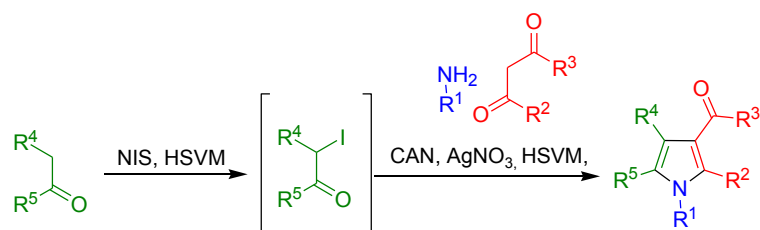
11. CONCLUSIONES

1. La reacción entre aminas primarias, compuesto β -dicarbonílicos y α -iodocetonas en presencia de nitrato cérico amónico, da lugar a pirroles altamente sustituidos de una forma regioselectiva, en un proceso multicomponente secuencial mucho más general que la reacción tradicional. La adición de nitrato de plata permite evitar una reacción competitiva que consiste en la deshalogenación reductora de las α -iodocetonas.

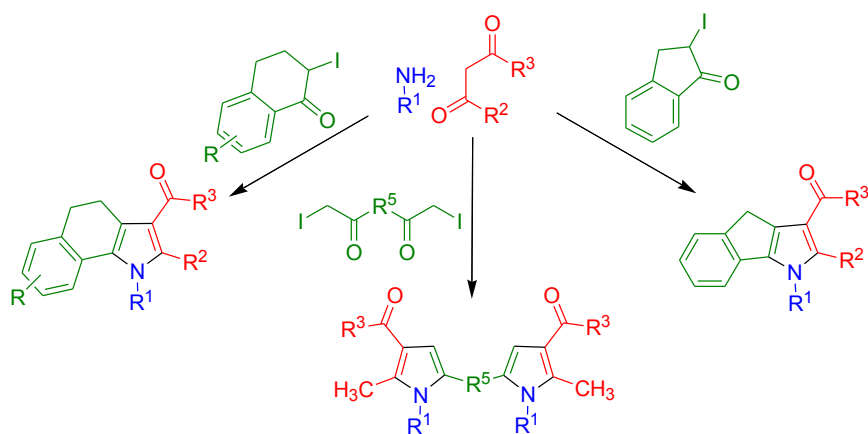


2. La síntesis de Hantzsch de pirroles, combinada con la preparación *in situ* de la α -iodocetona de partida, se llevó a cabo en condiciones mecanoquímicas empleando un molino de bolas (HSVM). Este

método es más general y proporciona mejores rendimientos que el protocolo en disolución, a la vez que permite acortar los tiempos de reacción. Además, constituye el primer ejemplo de una reacción multicomponente promovida exclusivamente mediante el empleo de energía mecánica.

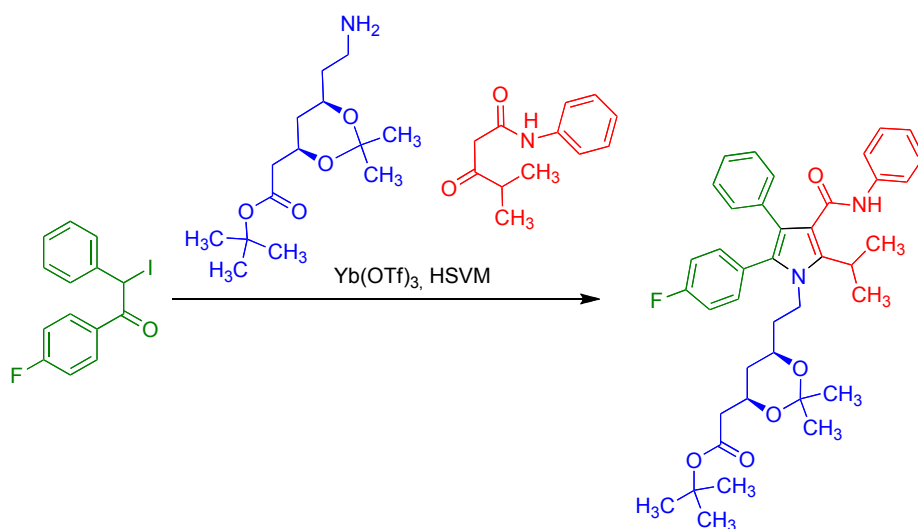


3. El empleo de cetonas cíclicas, así como el de dicetonas, ha permitido extender el método multicomponente a la preparación de derivados complejos del pirrol tales como benzo[*g*]indoles, indeno[1,2-*b*]pirrol y bispirroles.

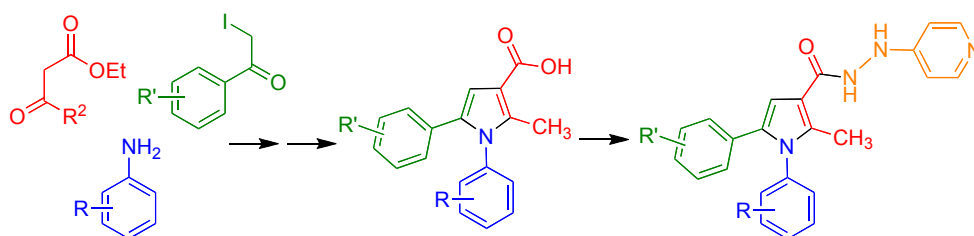


4. Las condiciones mecanoquímicas, en presencia de triflato de iterbio, han permitido lograr la primera síntesis de la atorvastatina mediante

una reacción de Hantzsch, dando lugar a una estrategia rápida y convergente para la preparación de este fármaco.

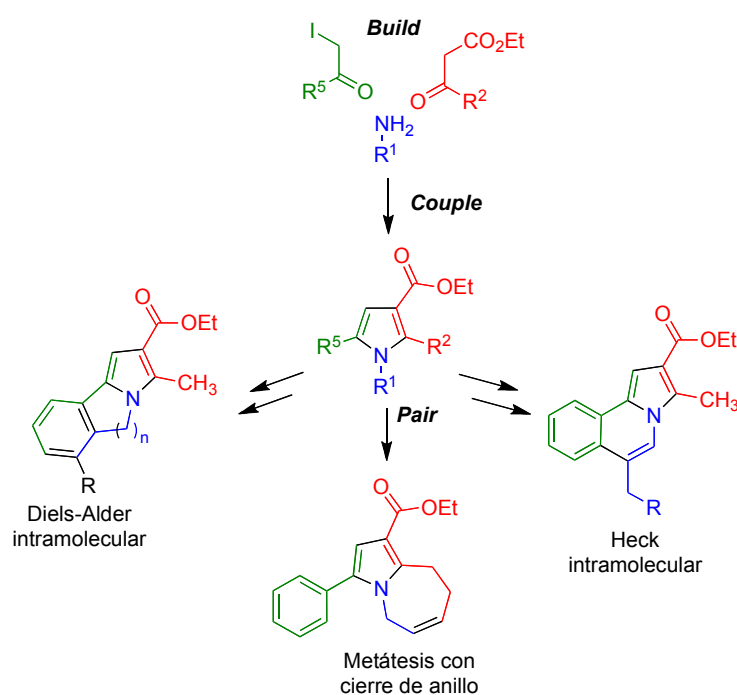


- Algunos de los pirroles sintetizados mostraron actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* y su estructura sirvió como base para el diseño de nuevos compuestos potencialmente antituberculosos de acción multidiana por incorporación de un fragmento de isoniazida en la posición 3 del pirrol, que fueron obtenidos empleando metodología de síntesis de péptidos.

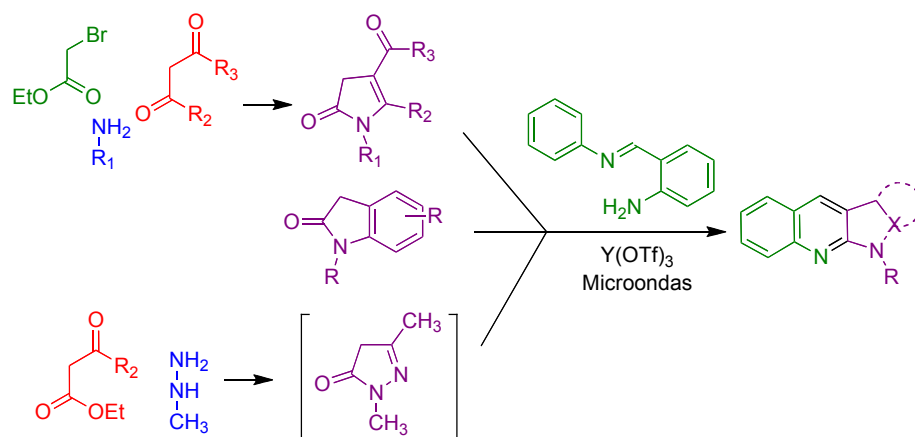


- Dentro del ámbito de la síntesis orientada a la diversidad, la aplicación de la estrategia *build/couple/pair* a partir de pirroles

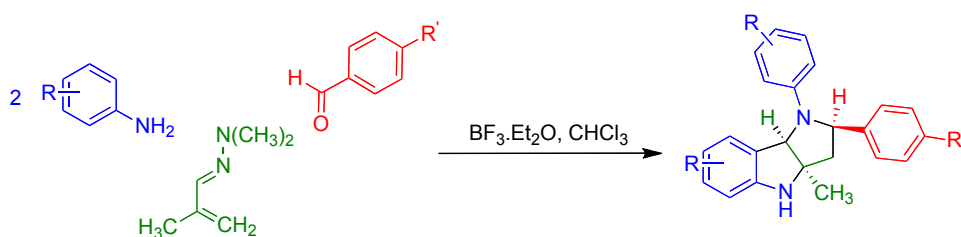
polifuncionalizados preparados en condiciones mecanoquímicas ha permitido la obtención de varios tipos de esqueletos heterocíclicos poco habituales mediante reacciones intramoleculares de tipo metátesis con cierre de anillo, Diels-Alder y Heck.



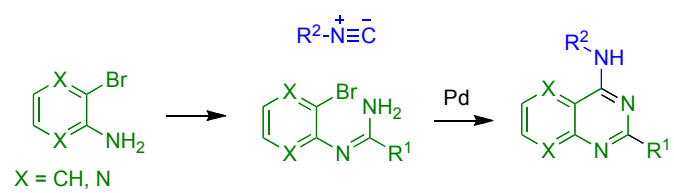
7. La síntesis generalizada de Hantzsch puede extenderse también a la preparación de derivados de 2-pirrolin-5-ona en condiciones de irradiación con microondas focalizadas y en ausencia de disolvente. Se ha iniciado la investigación de estos compuestos como materiales de partida para la preparación de análogos simplificados del antimalárico natural neocriptolepina mediante una reacción de Friedländer llevada a cabo en un reactor de microondas focalizadas.



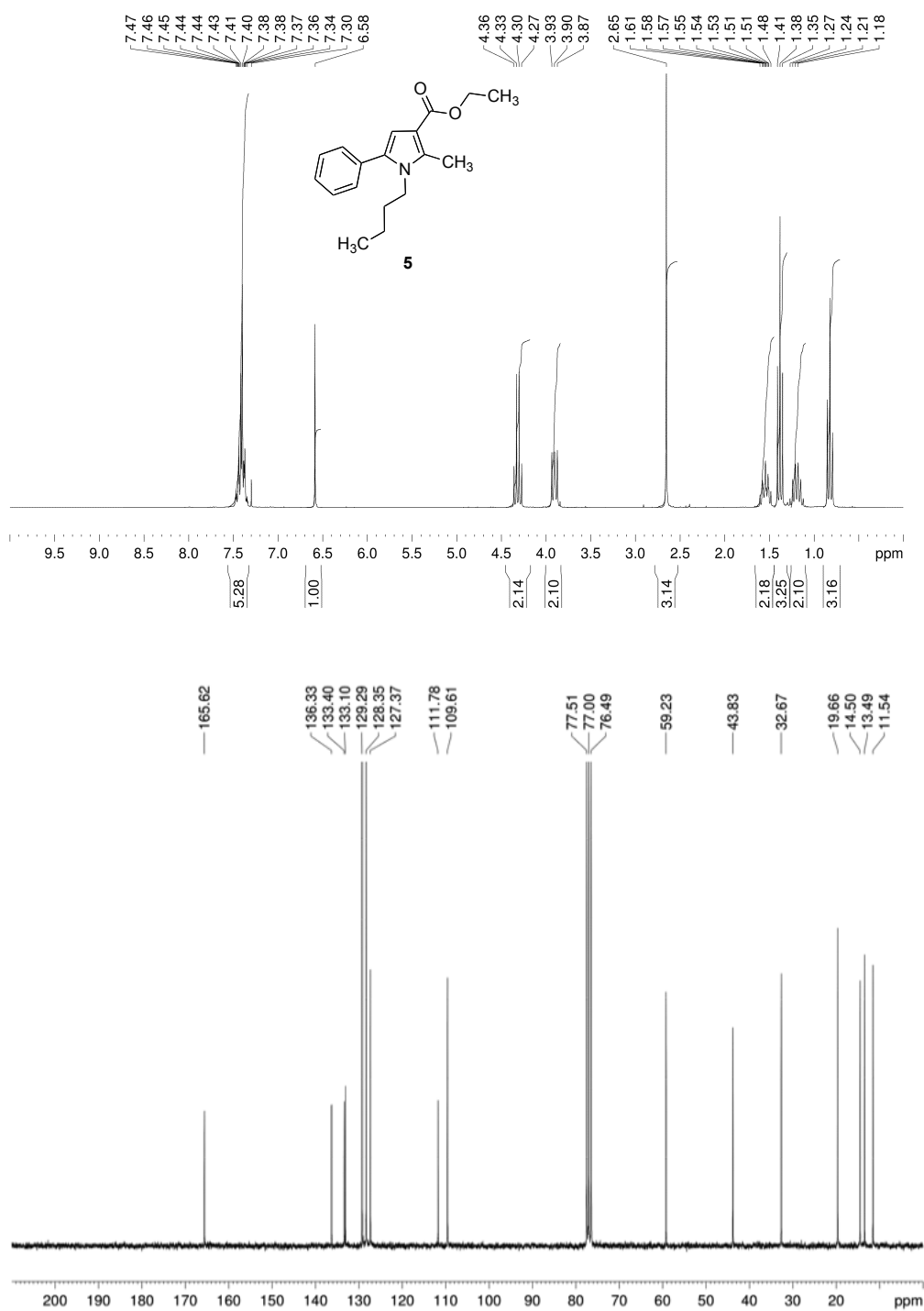
8. La reacción entre aminas aromáticas, aldehídos aromáticos y la dimetilhidrazona de la metacroleína conduce a la síntesis de estructuras pirrolo[3,2-*b*]indol de una manera diastereoselectiva cuando se emplea la combinación del eterato de trifluoruro de boro y cloroformo a temperatura ambiente. Es un ejemplo de reacción quimiodivergente de cuatro componentes de tipo ABB'C que en una simple operación crea dos ciclos, dos enlaces C-C, dos C-N y tres estereocentros, de los cuales uno es cuaternario.

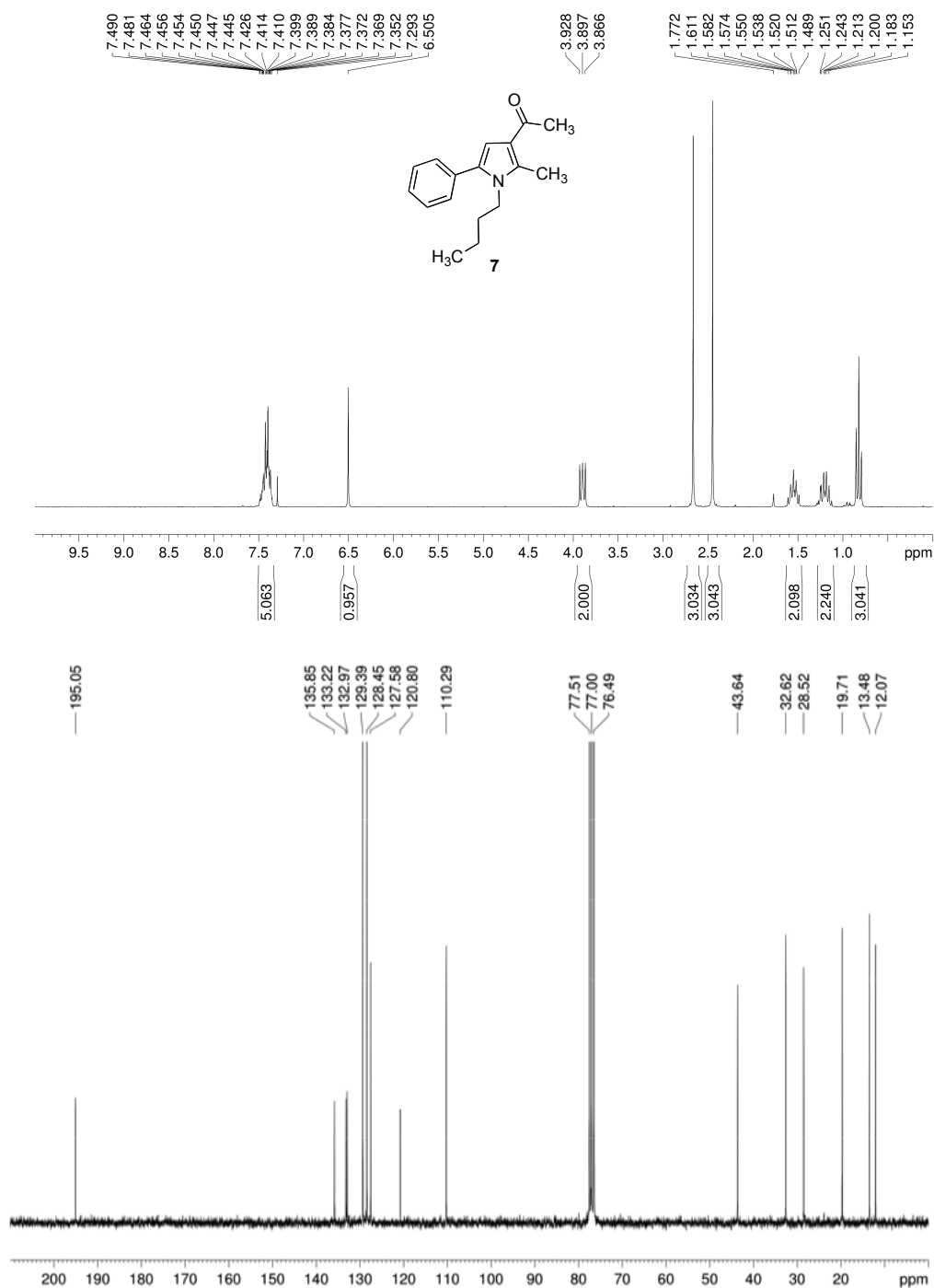


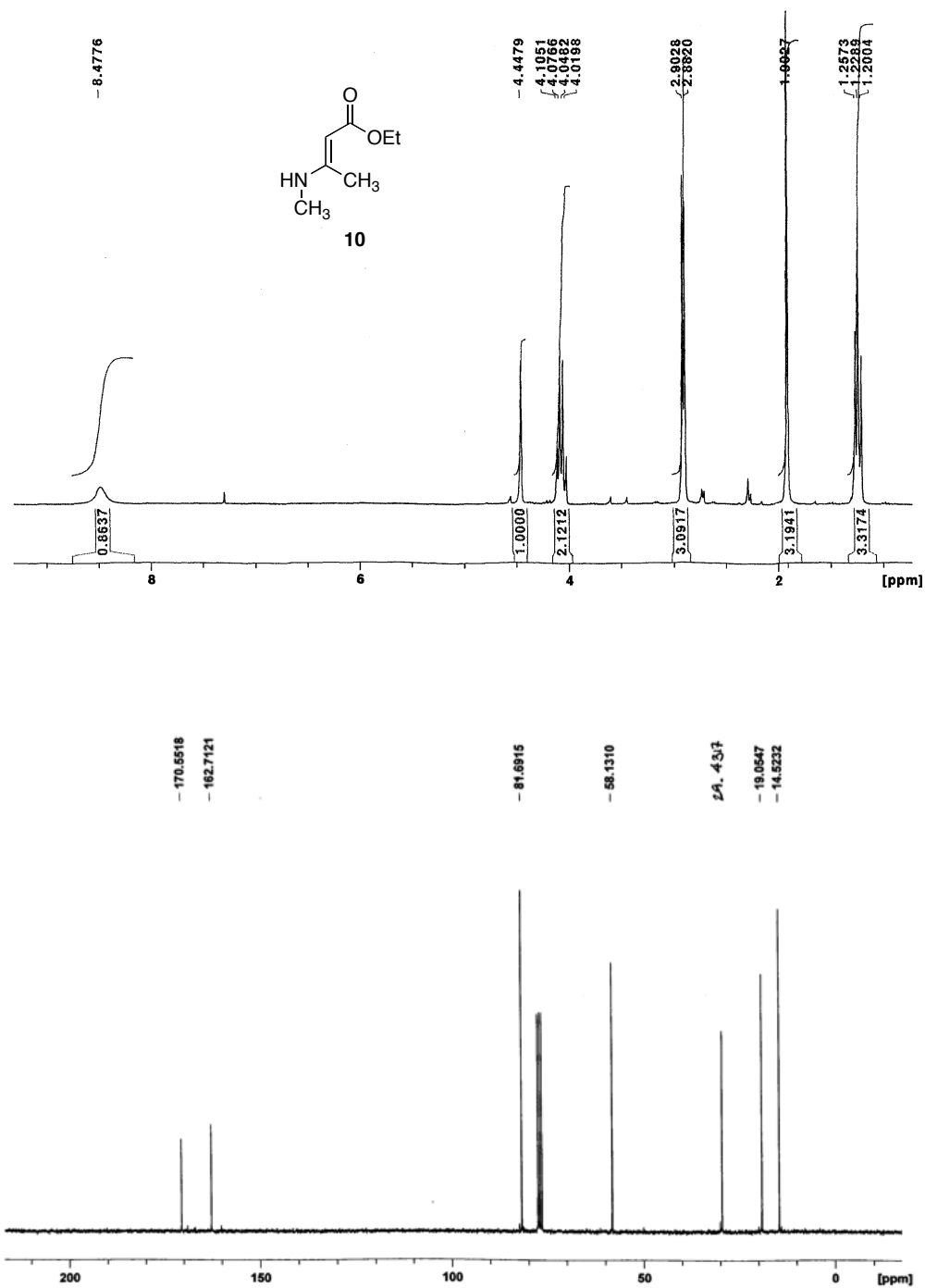
9. La síntesis de esqueletos de piridopirimidina a partir de amidinas es un método efectivo que constituye un ejemplo más de la utilidad de la inserción de isonitrilo como una etapa clave en ciclos catalizados por paladio para la síntesis de heterociclos variados.

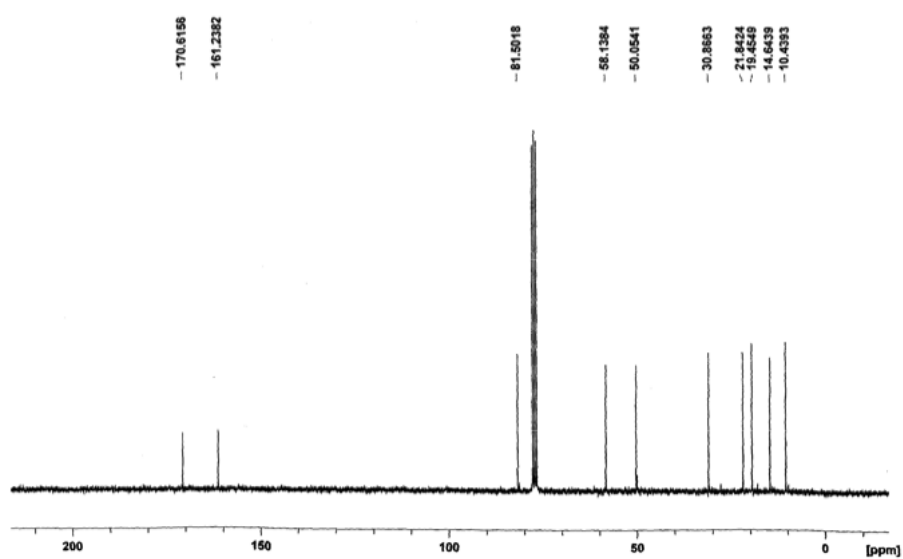
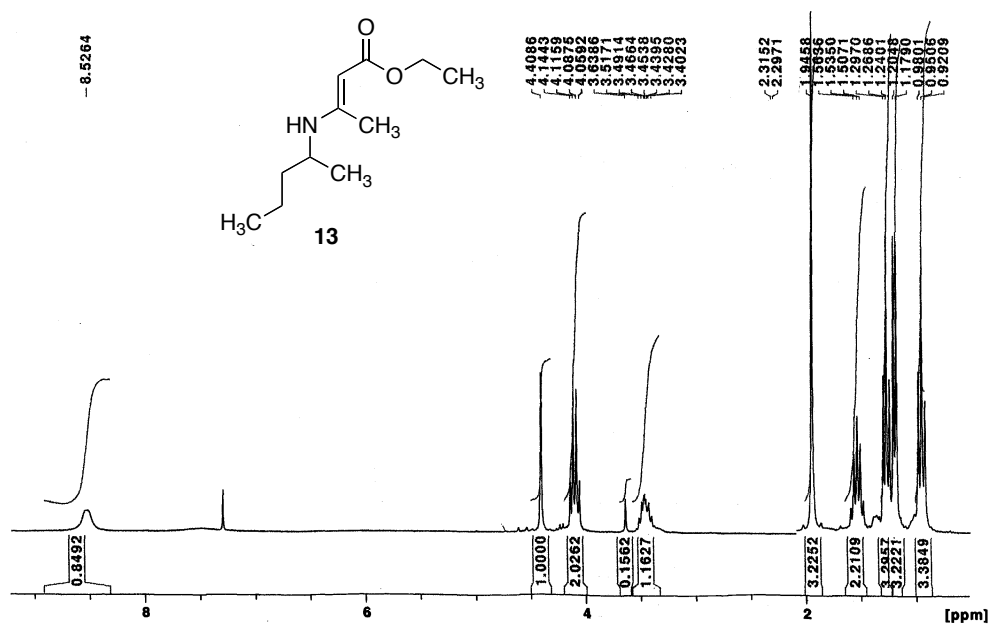


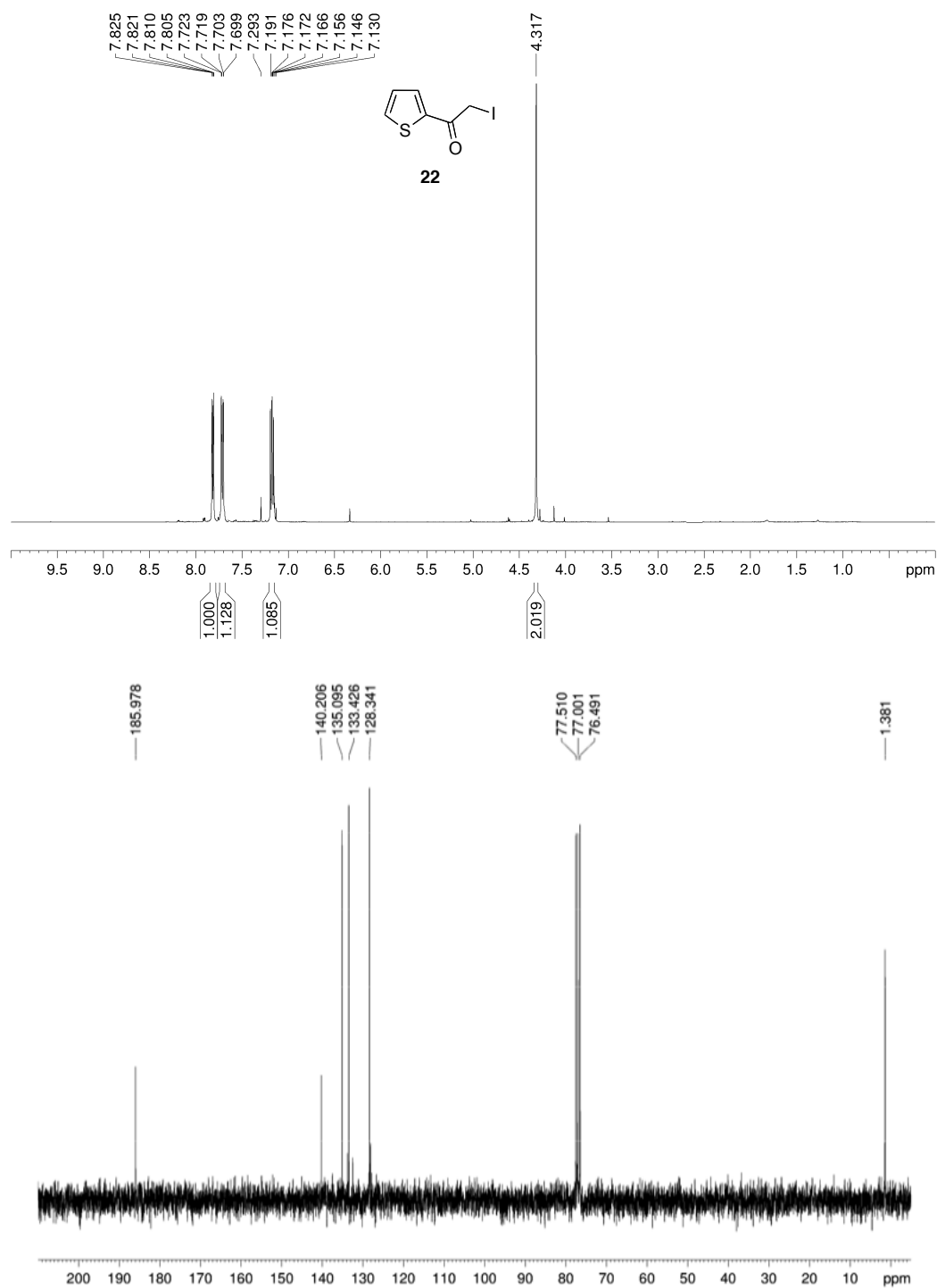
12. APÉNDICE: ESPECTROS REPRESENTATIVOS

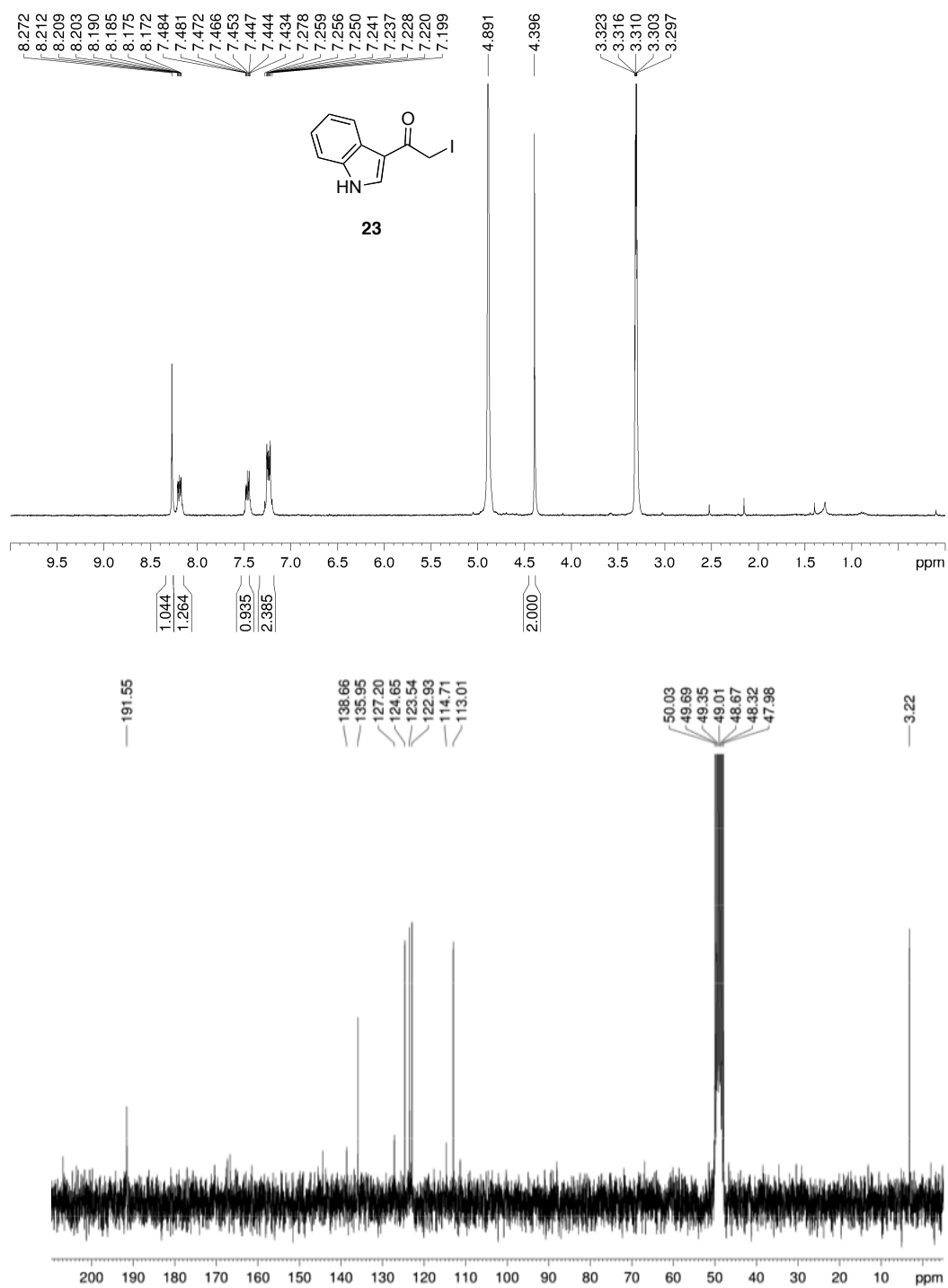


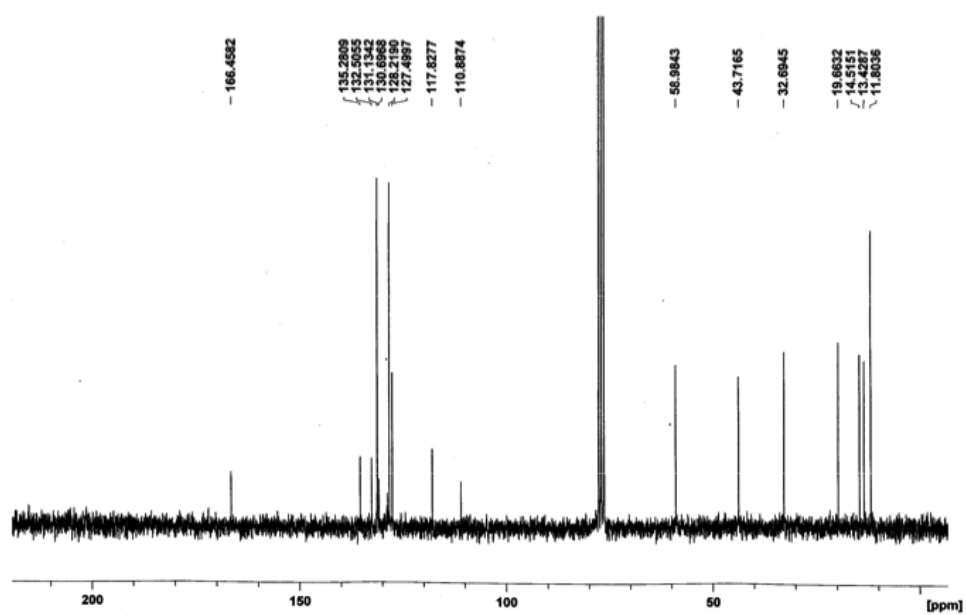
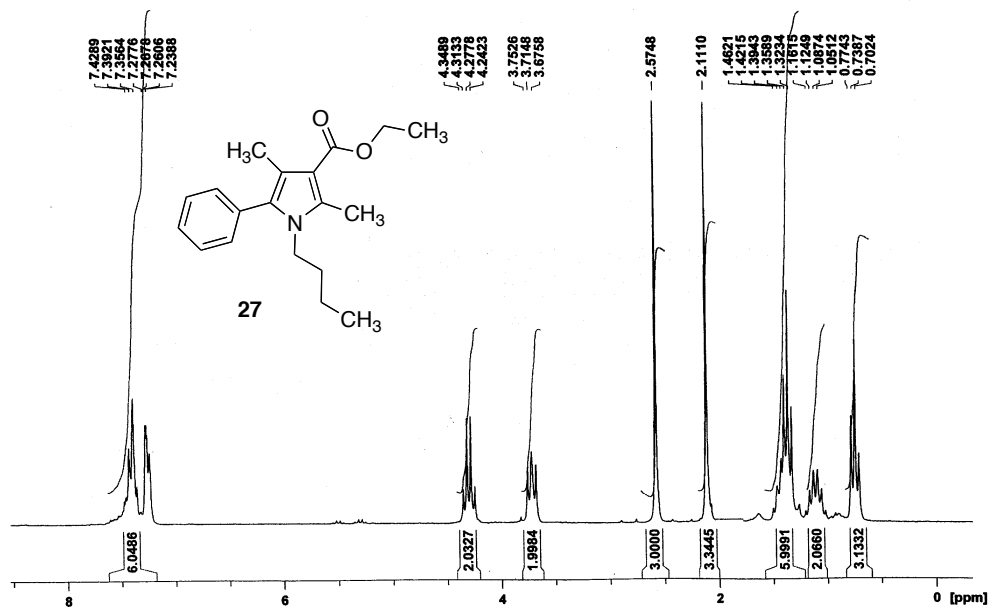


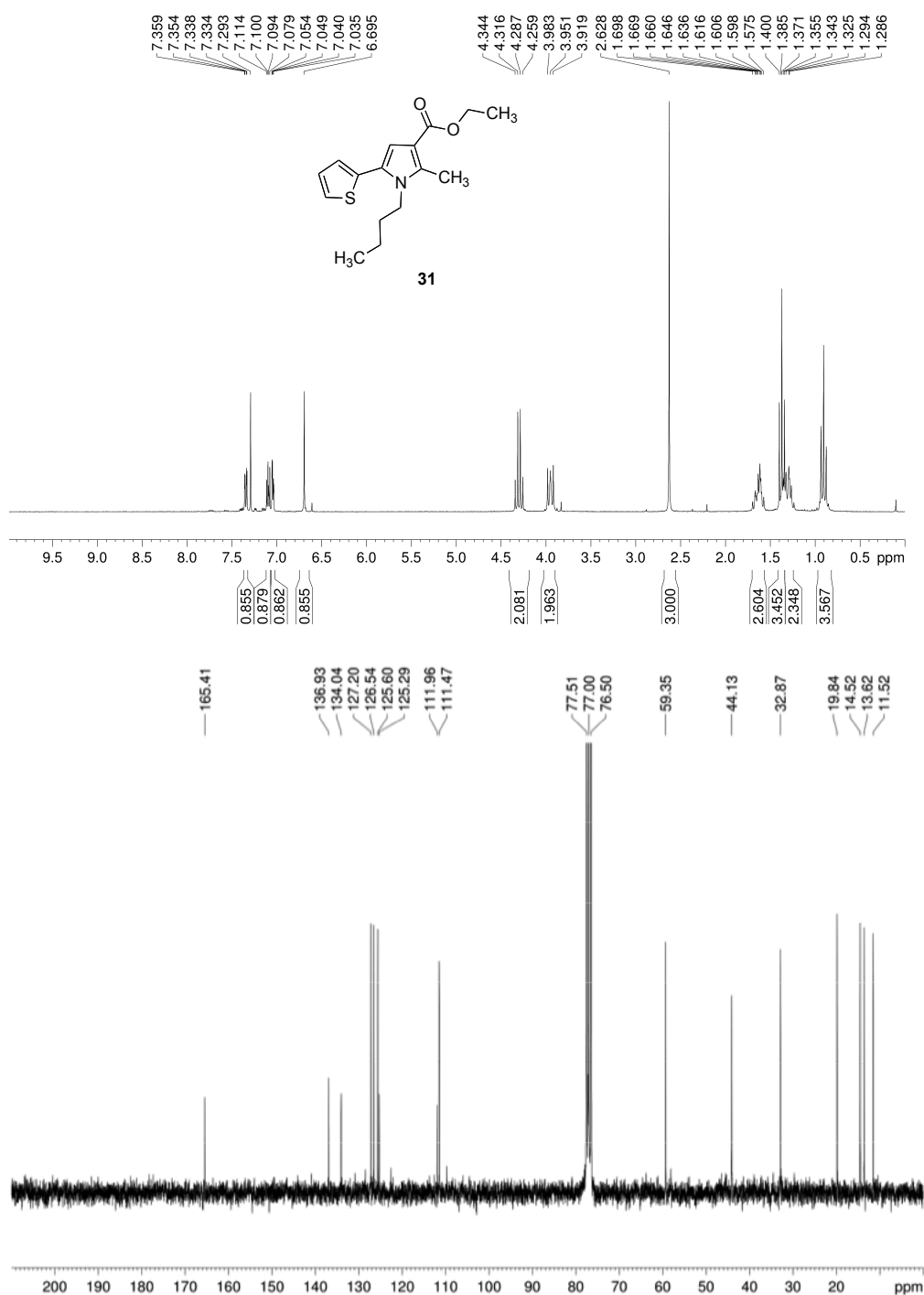


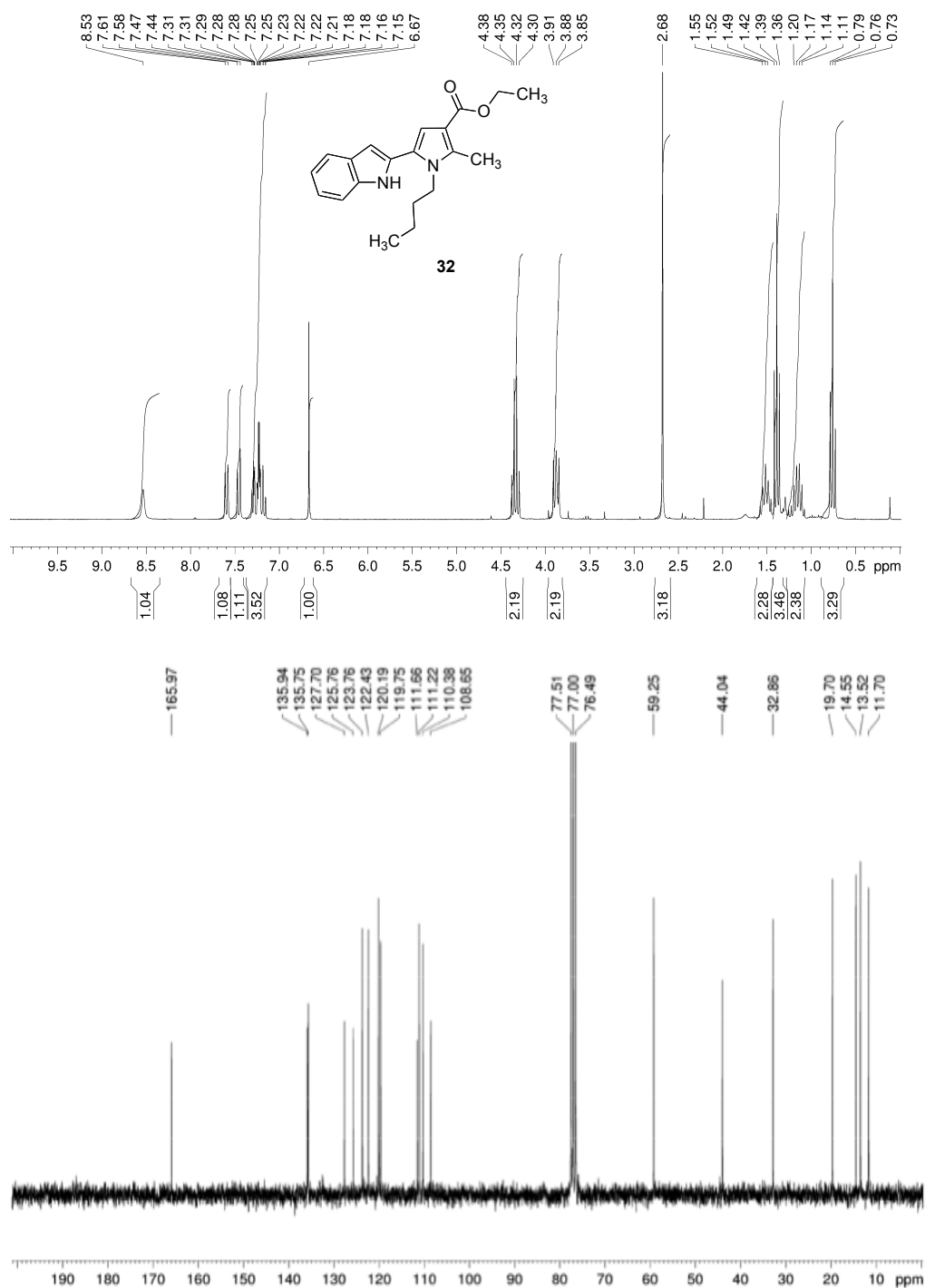


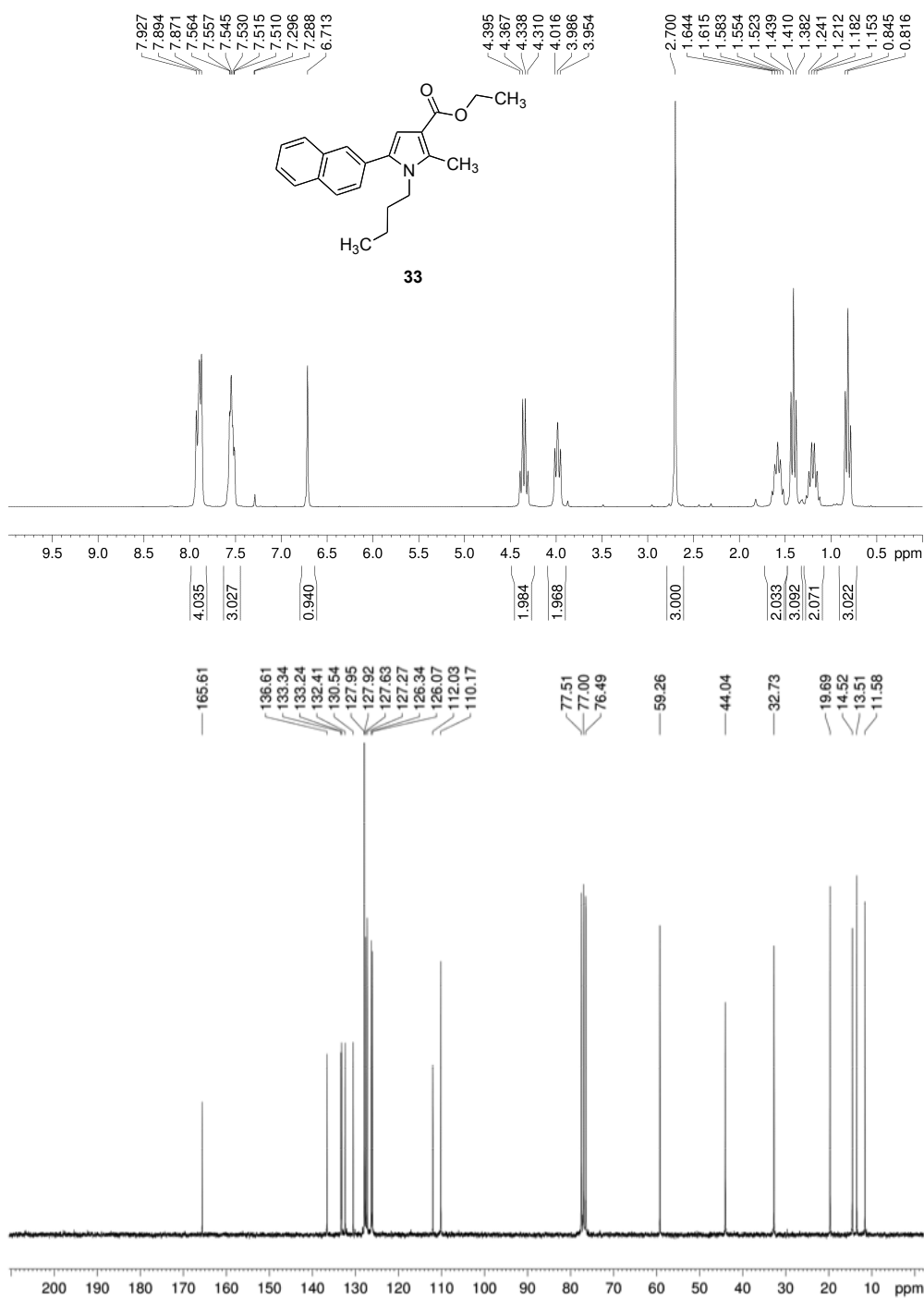


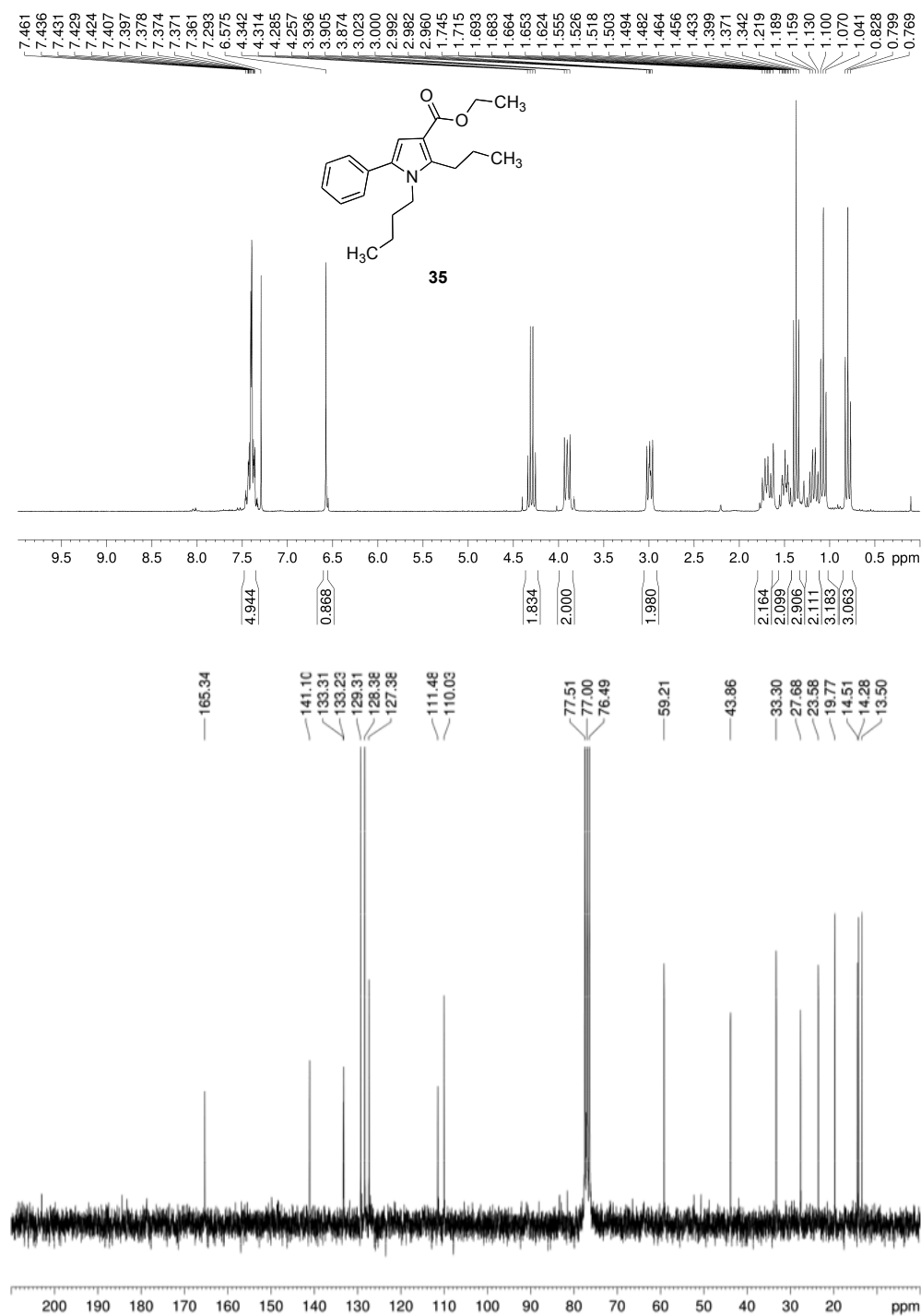


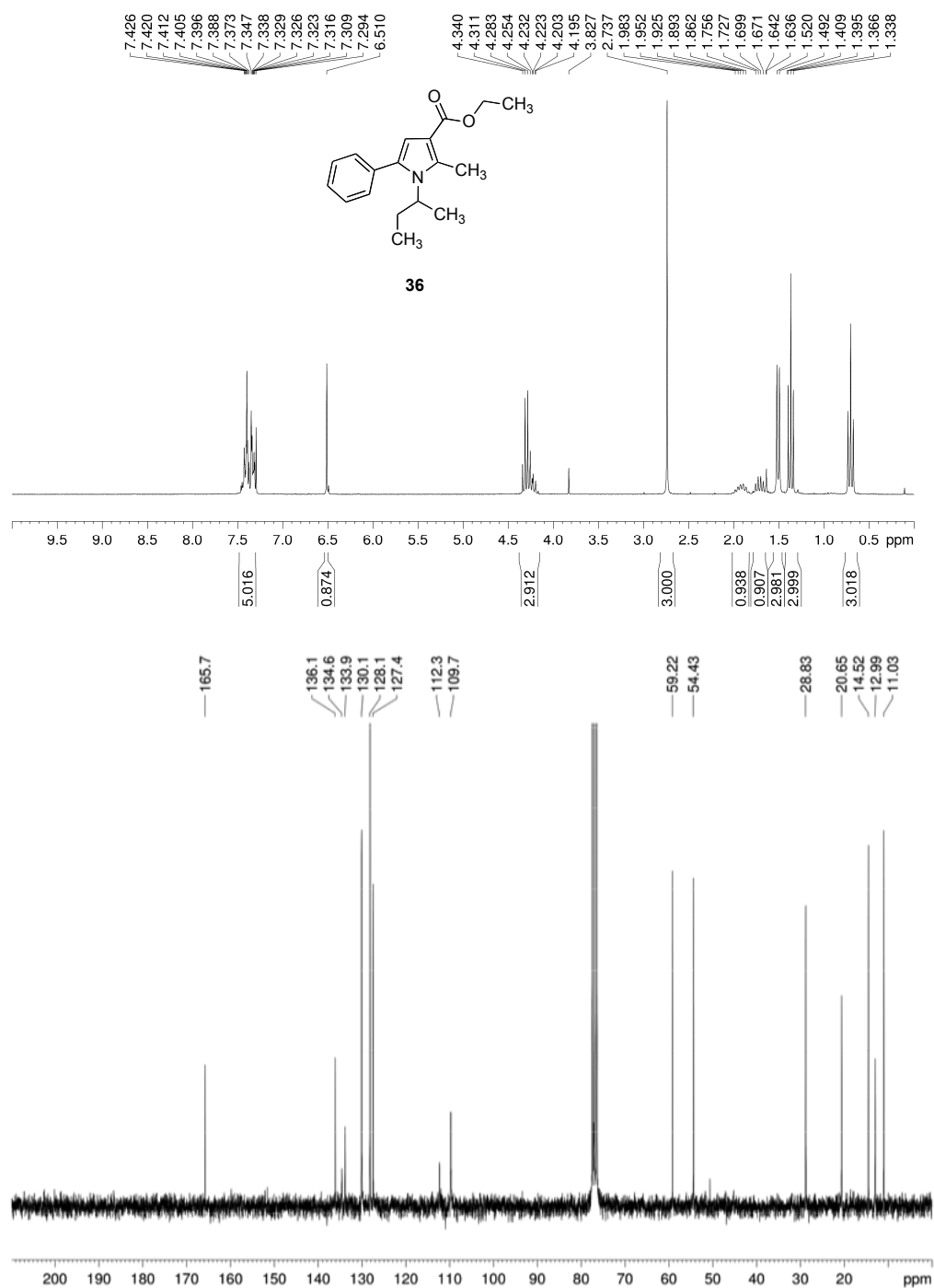


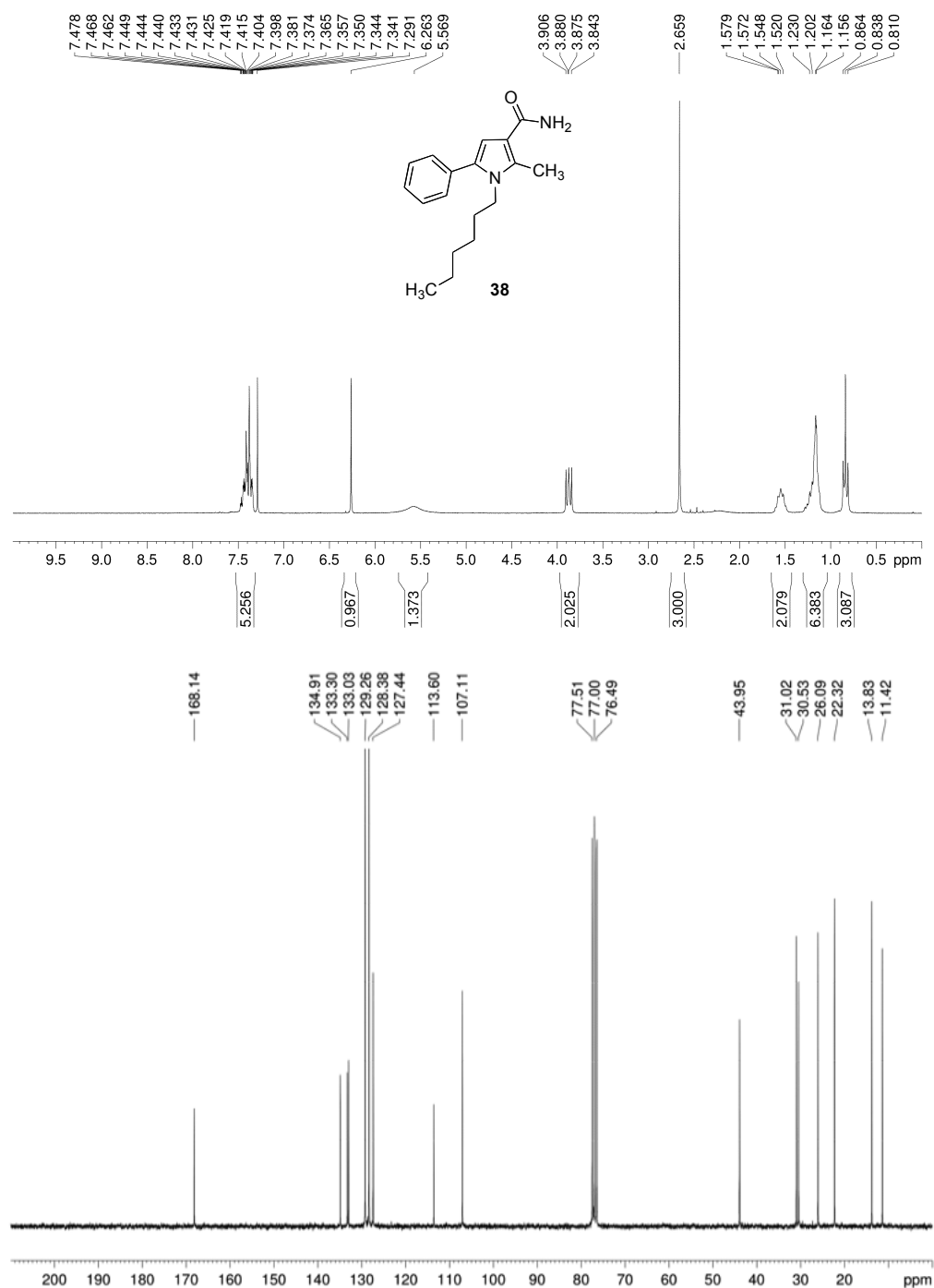


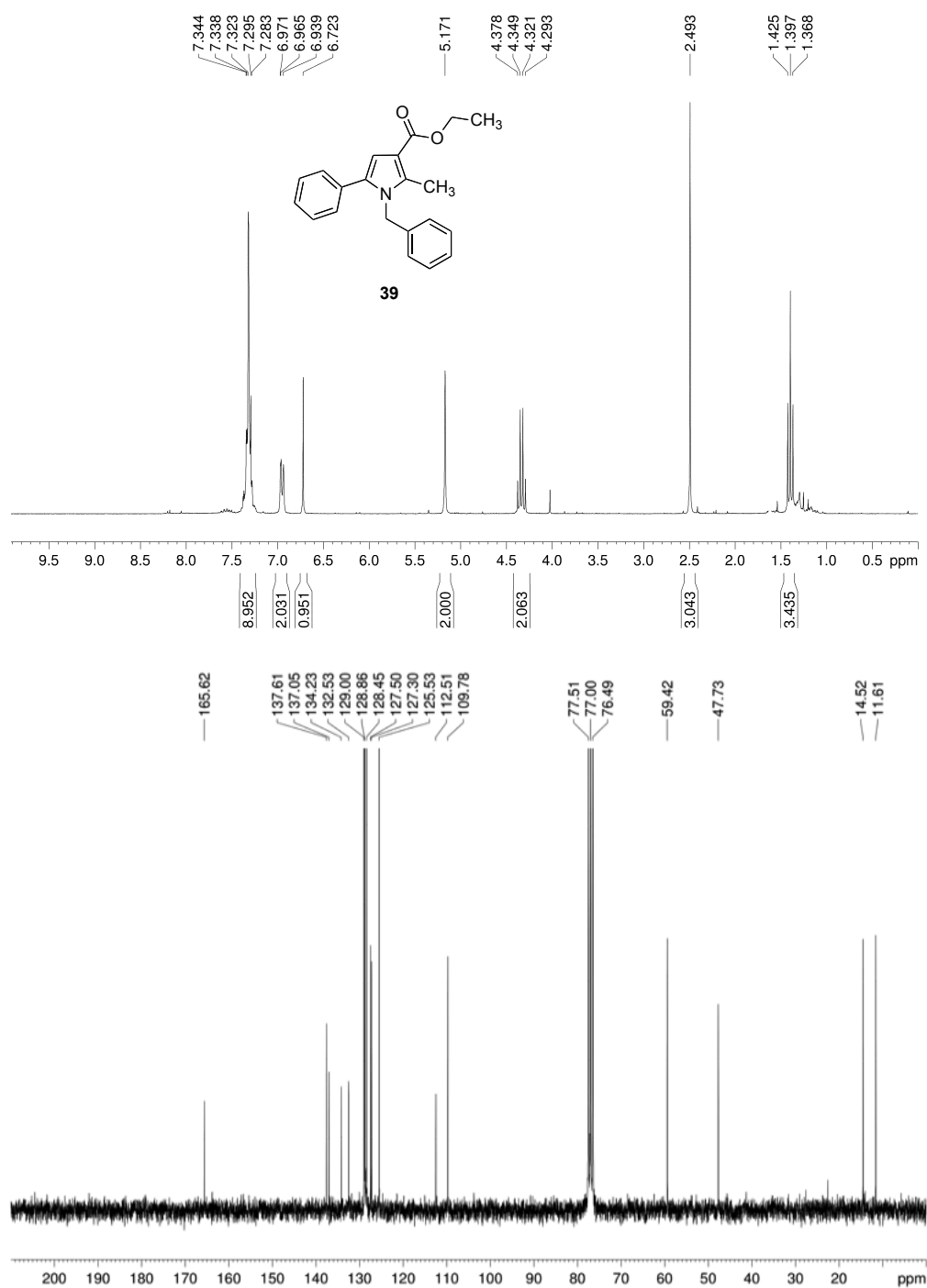


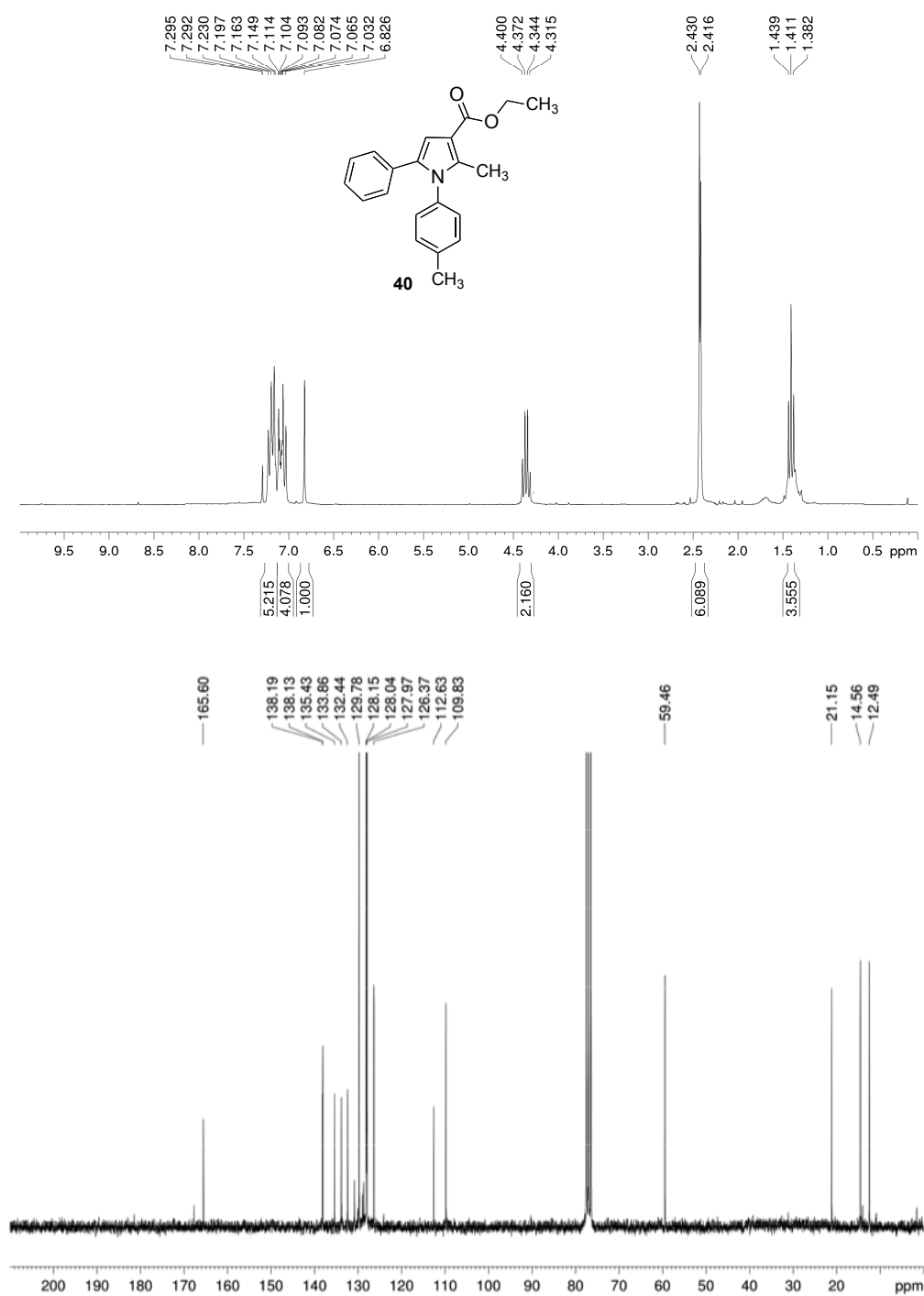


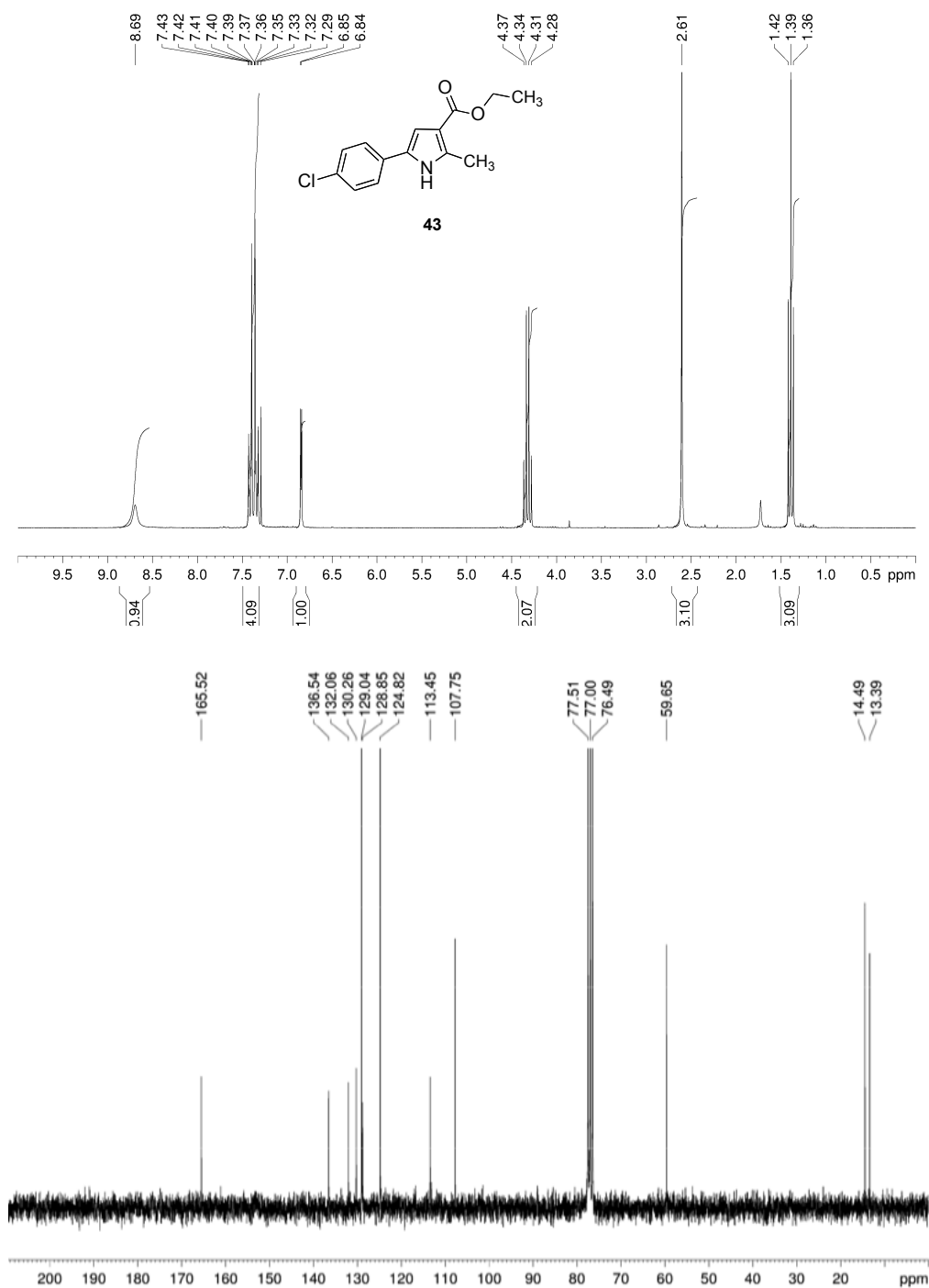


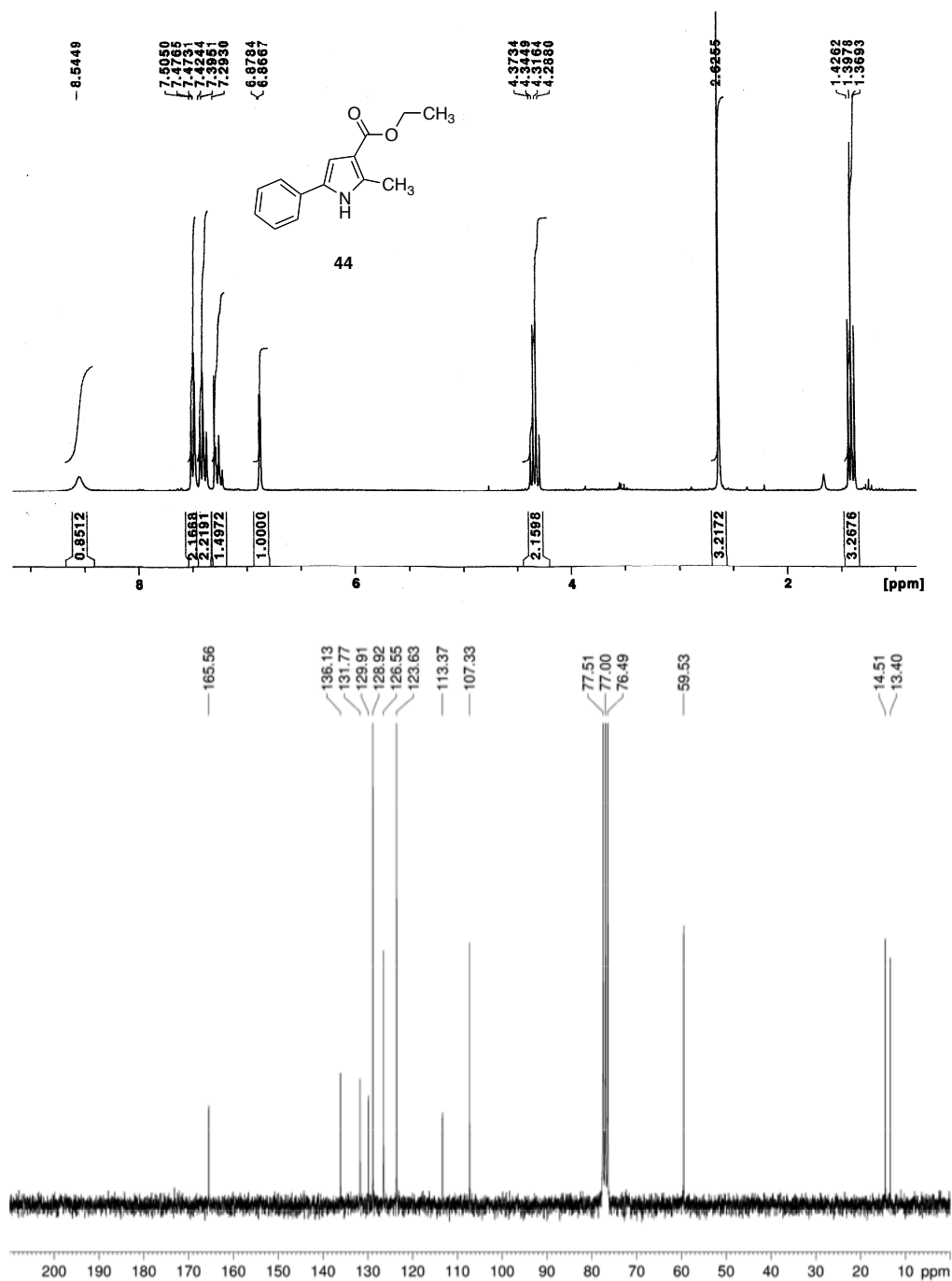


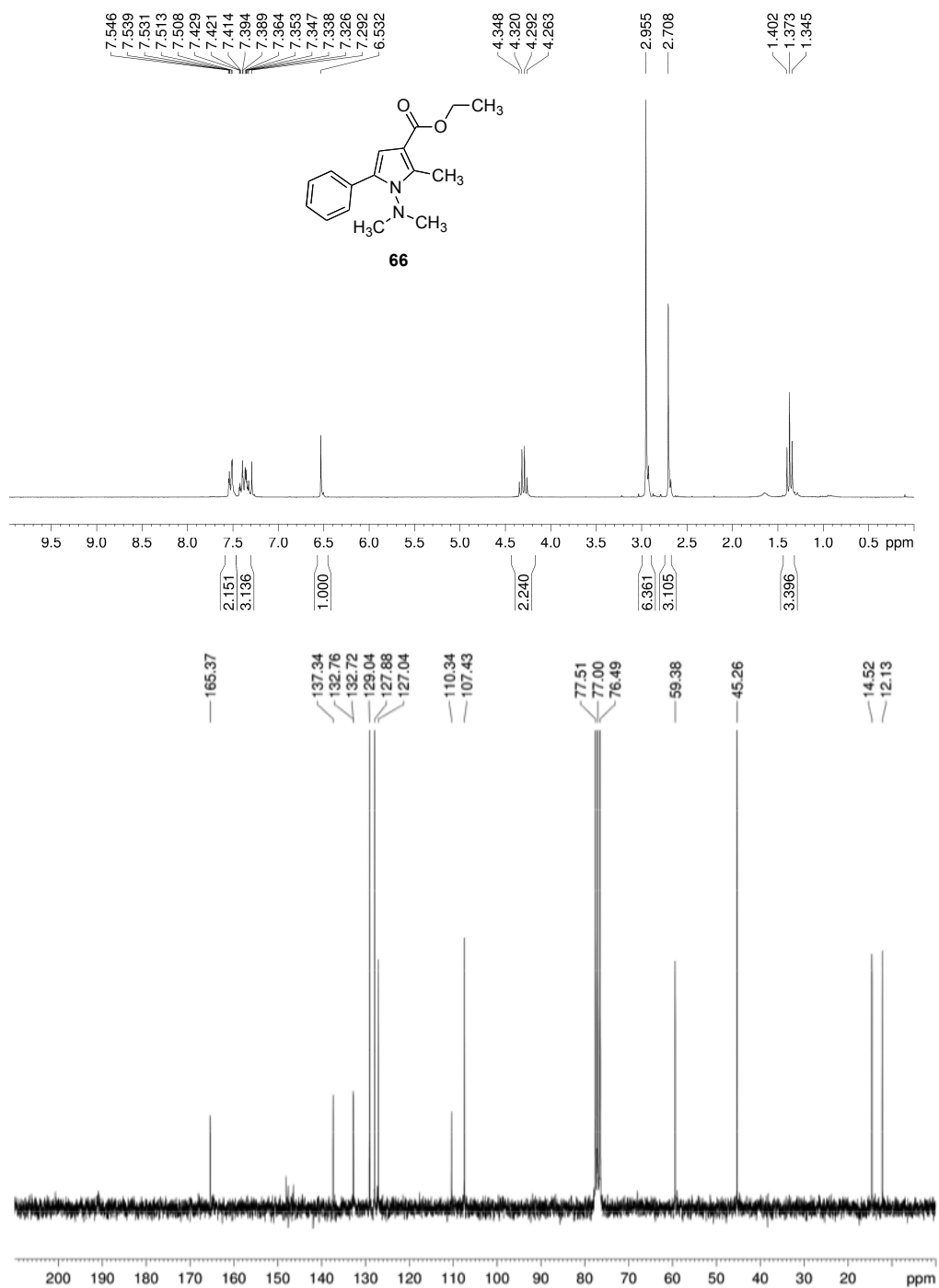


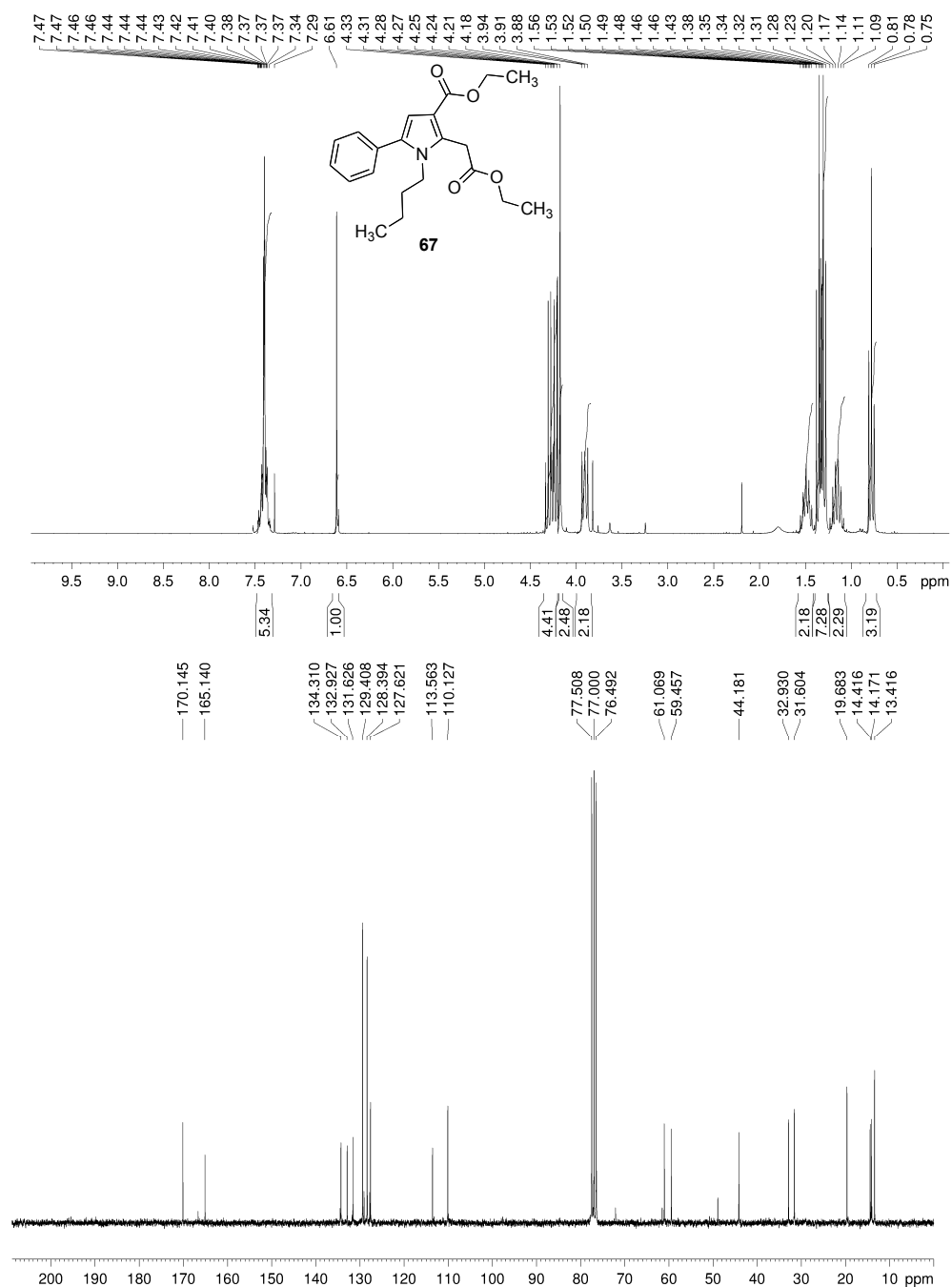


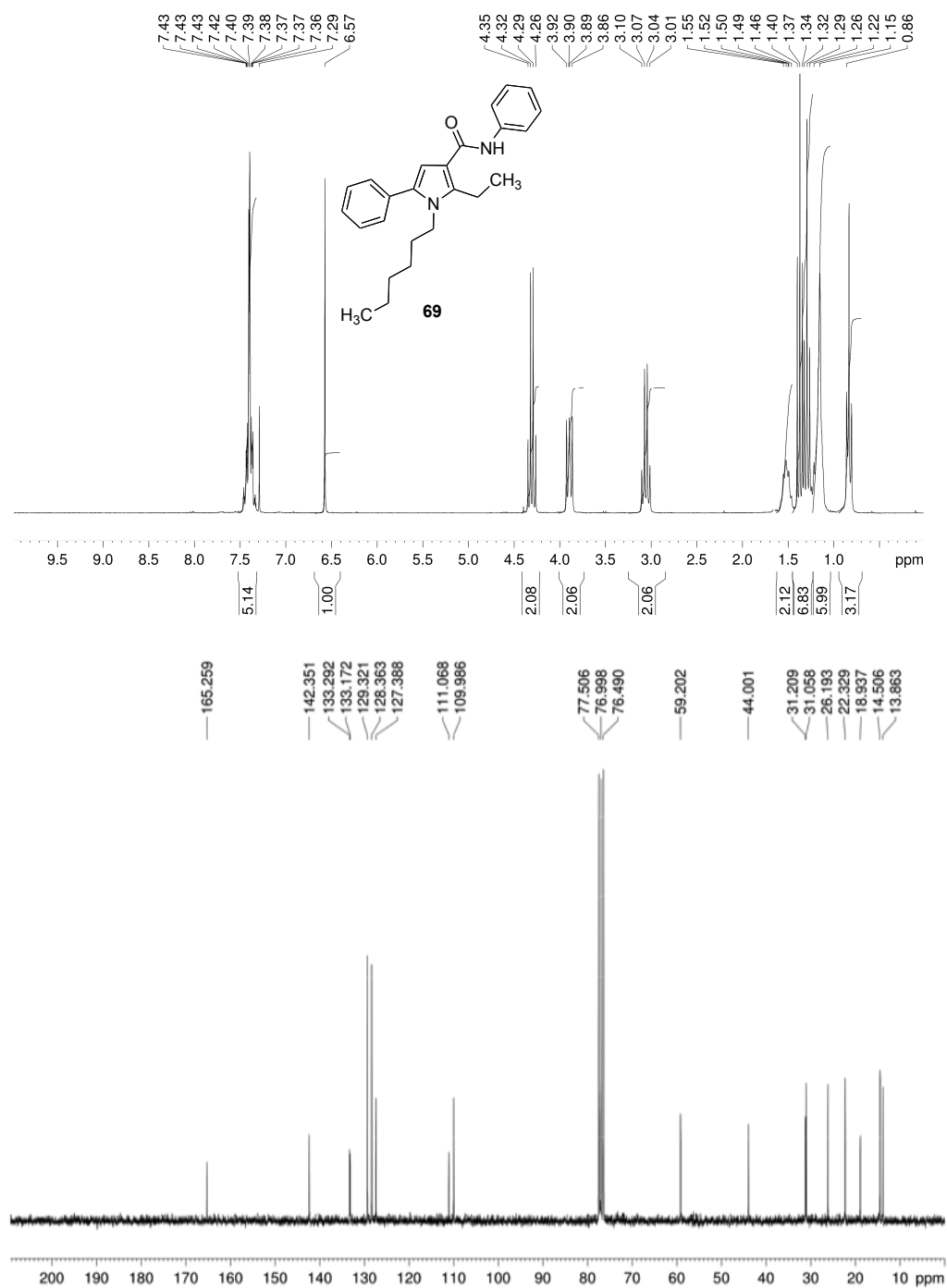


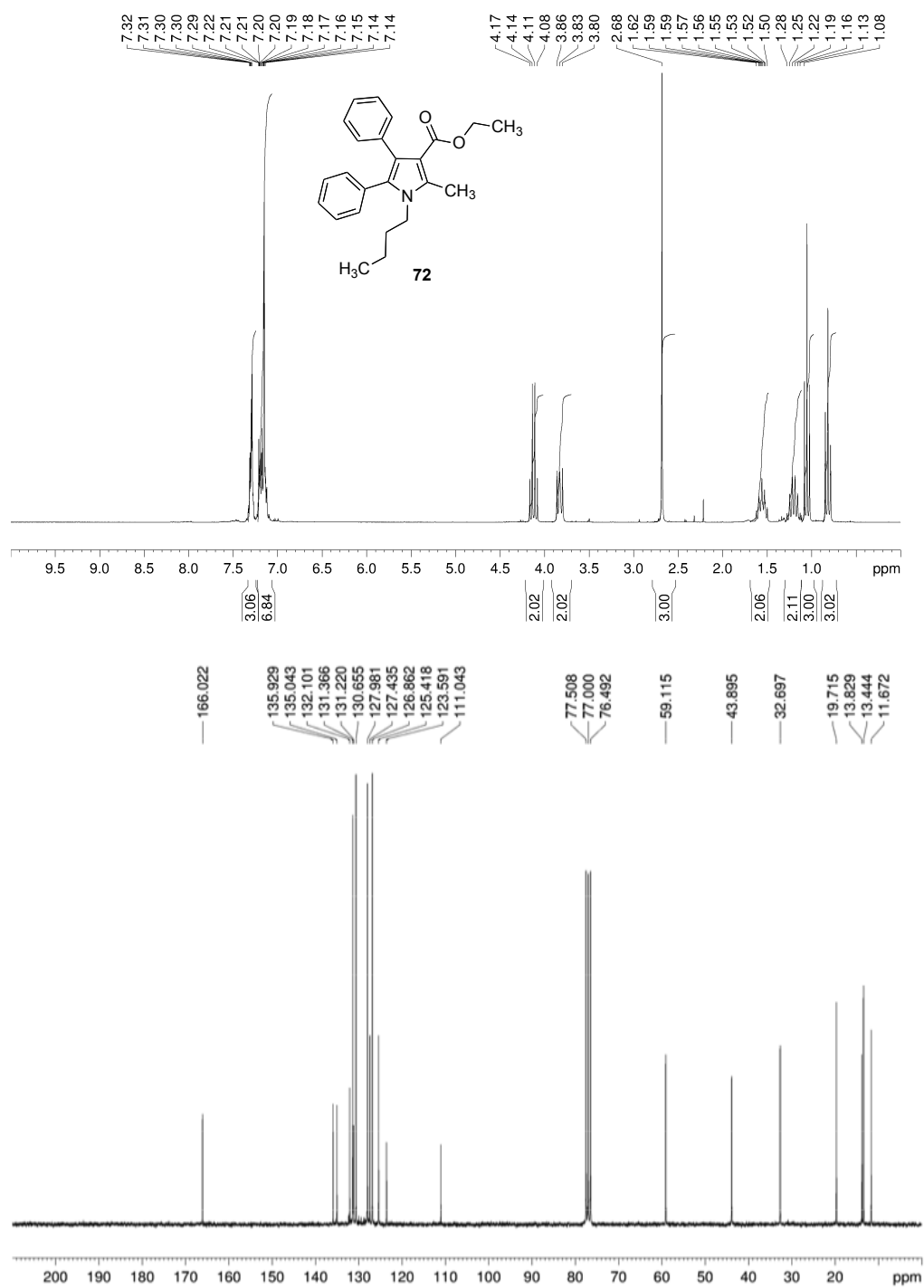


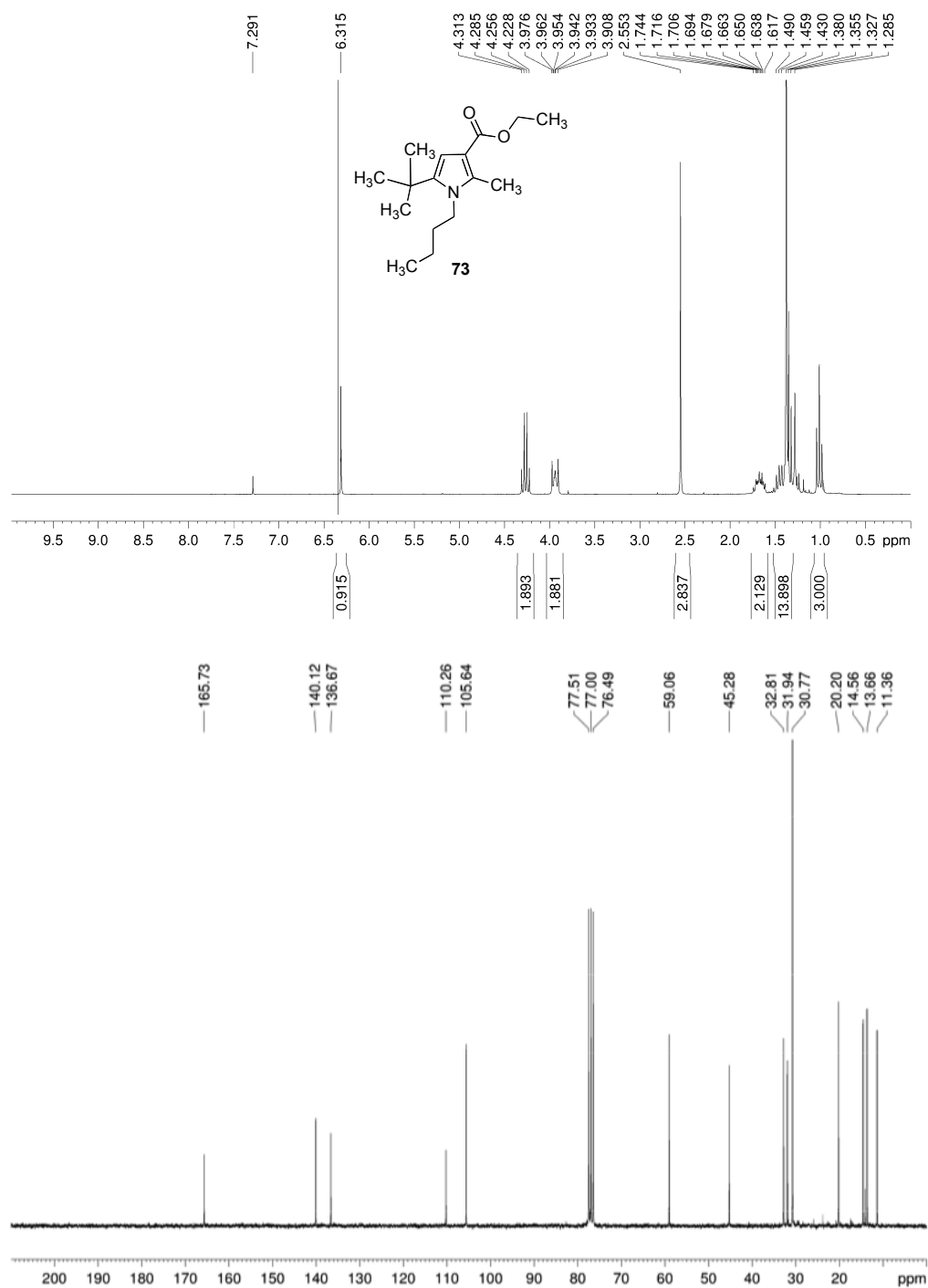


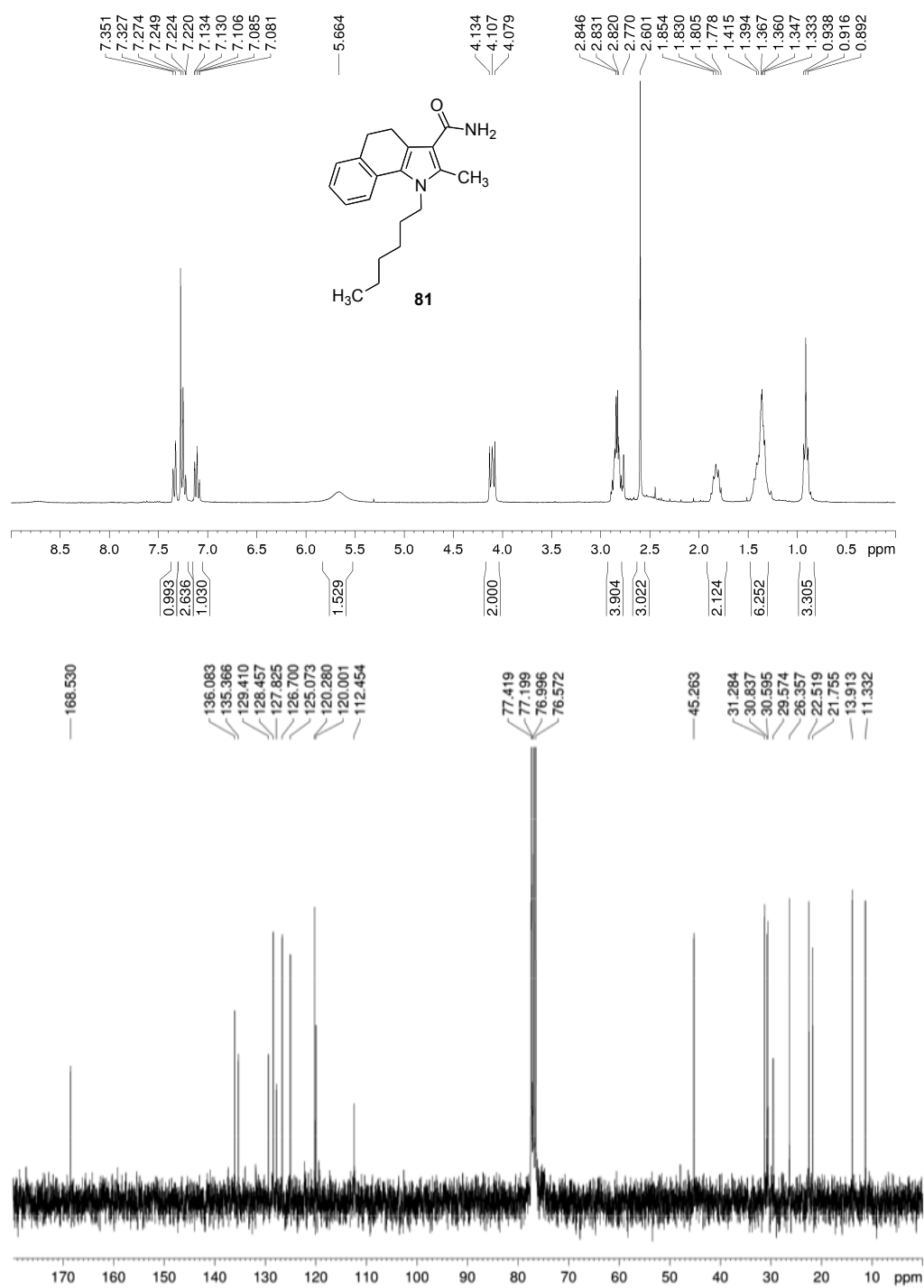


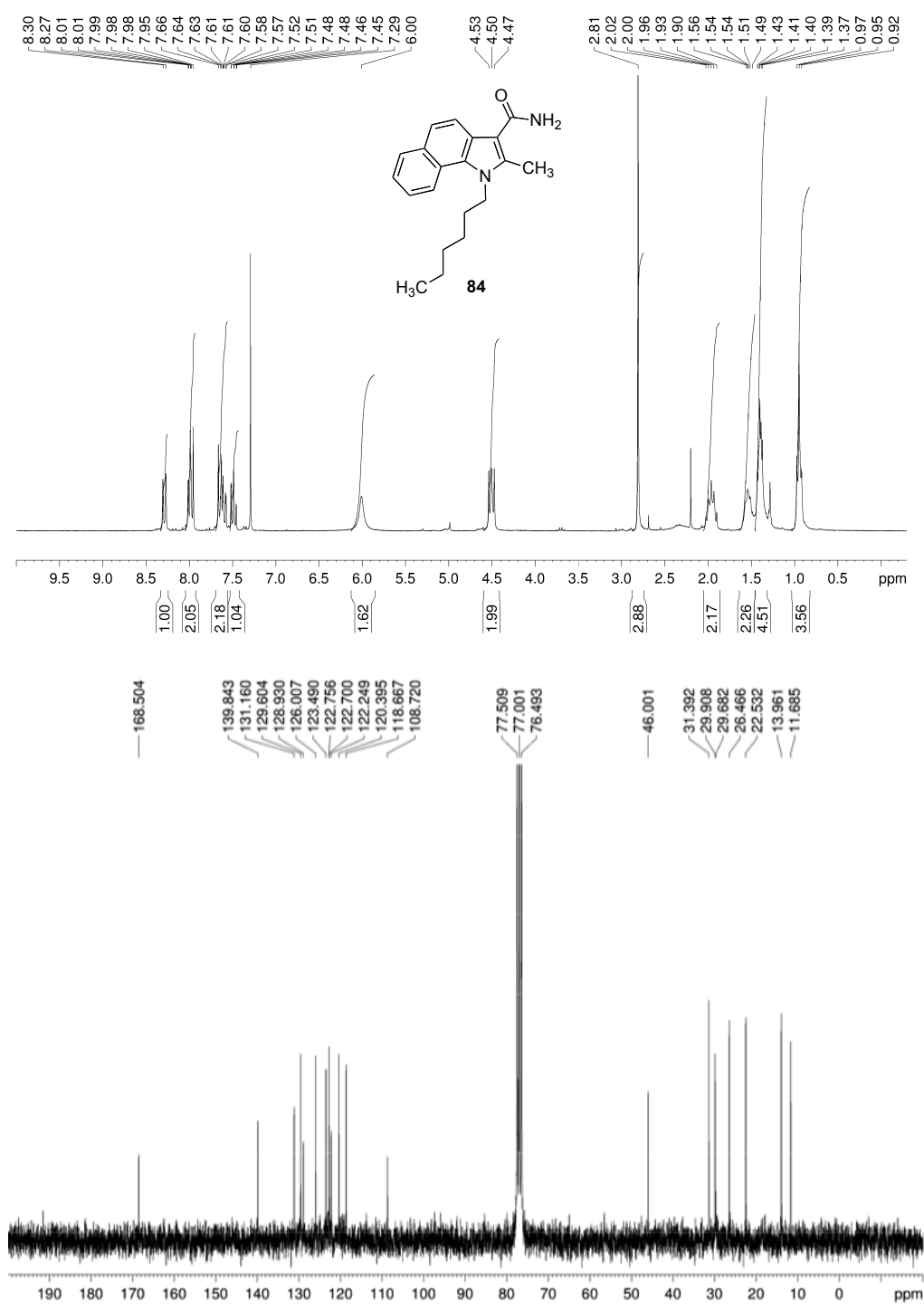


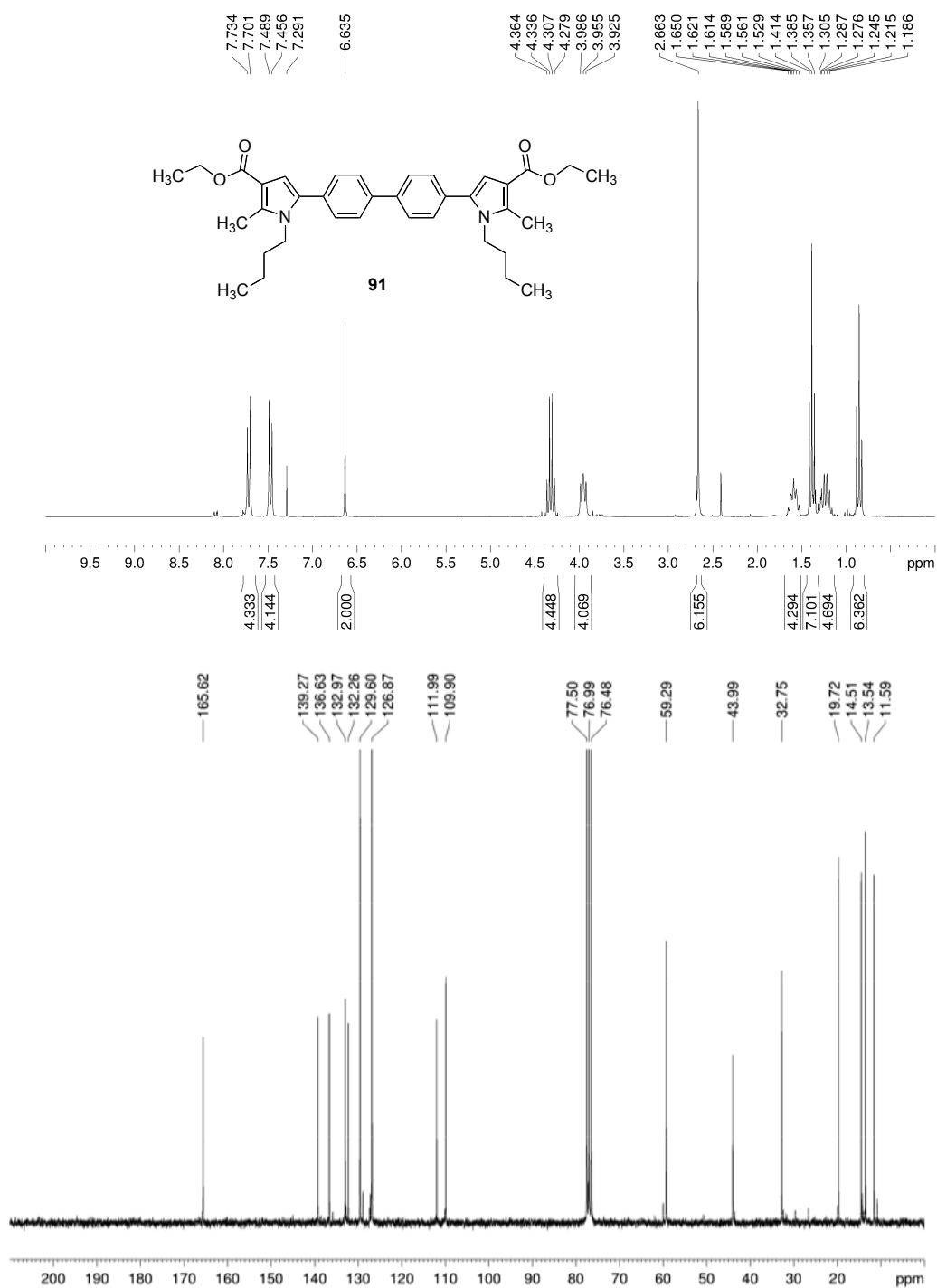


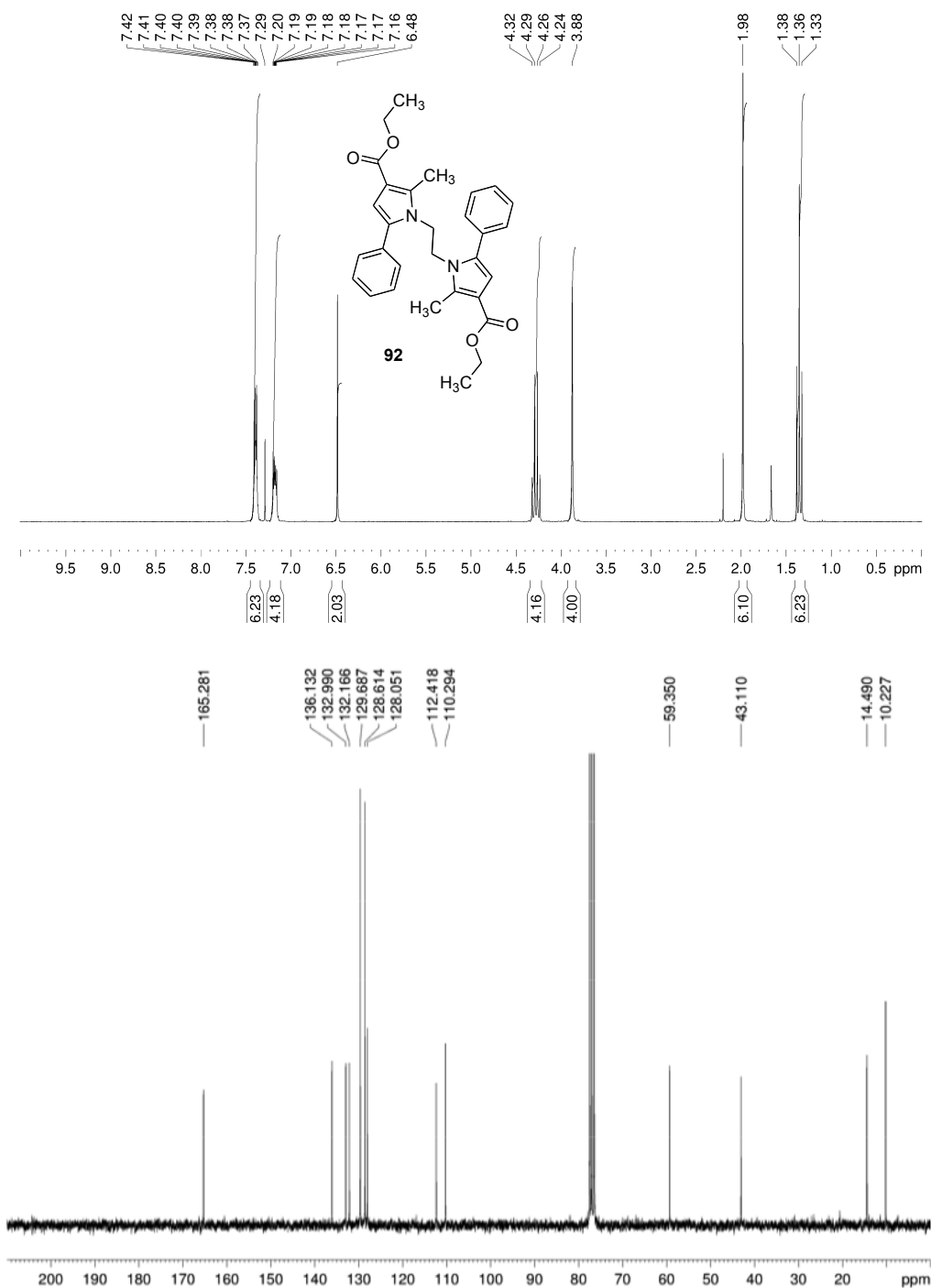


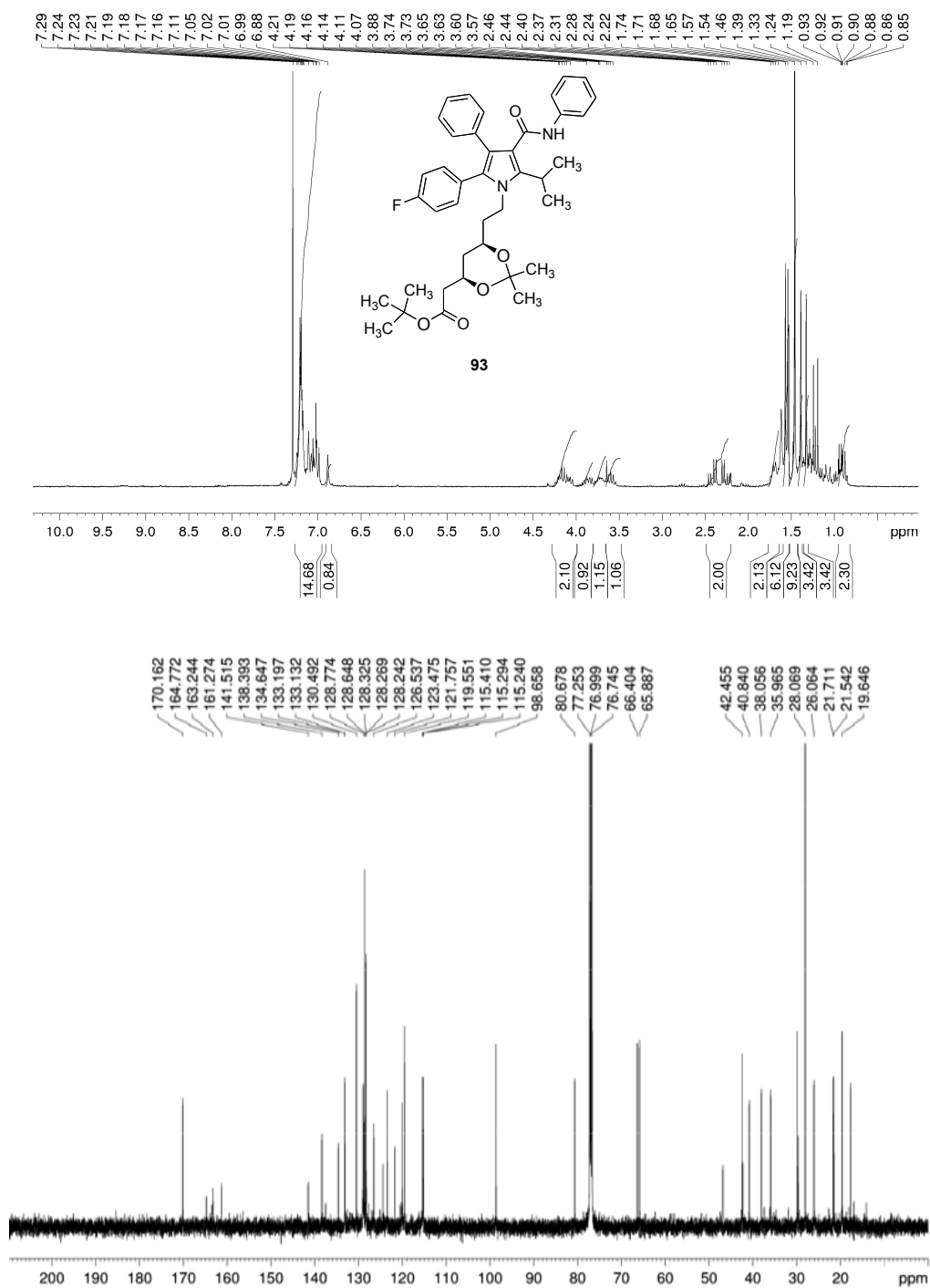


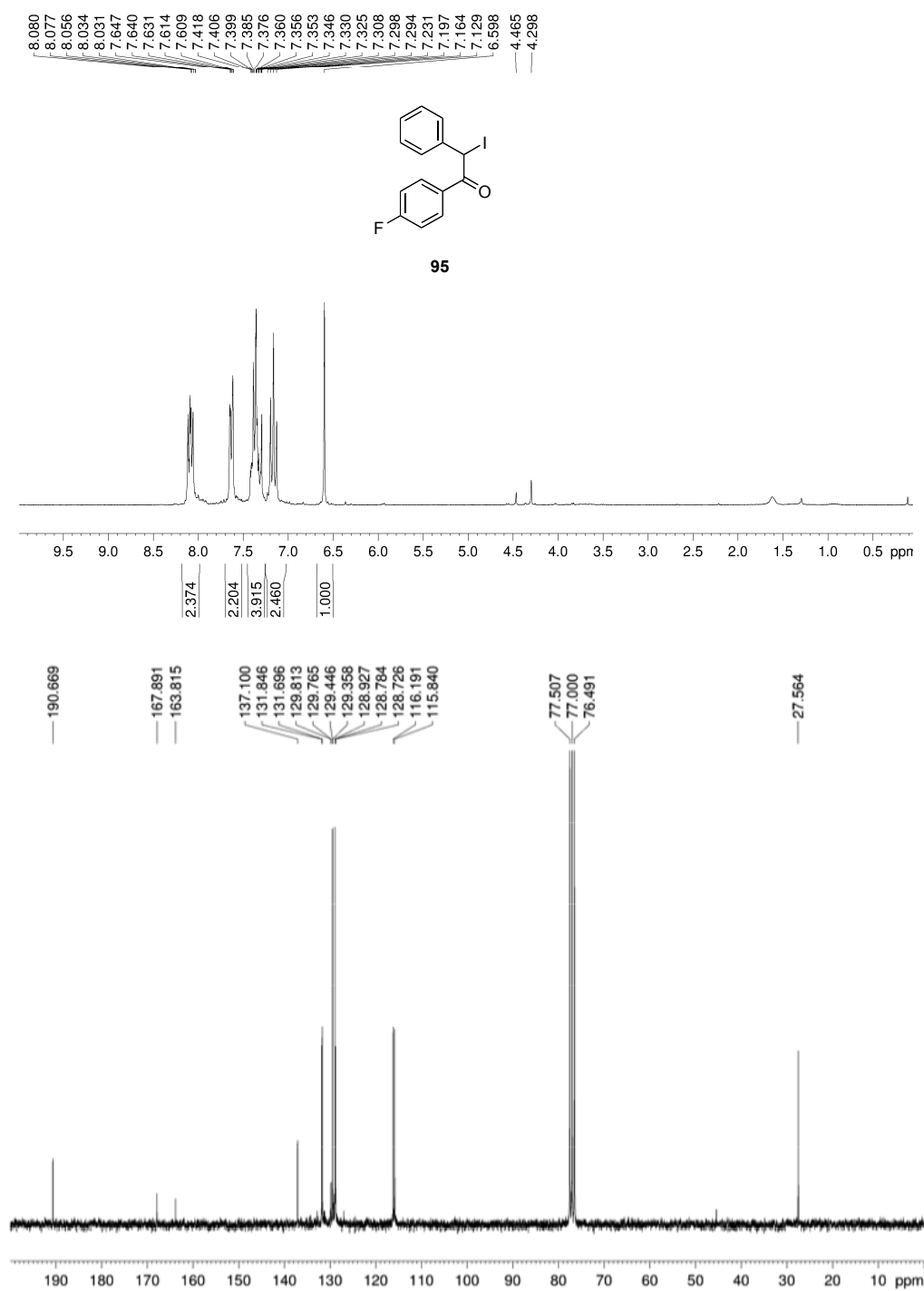


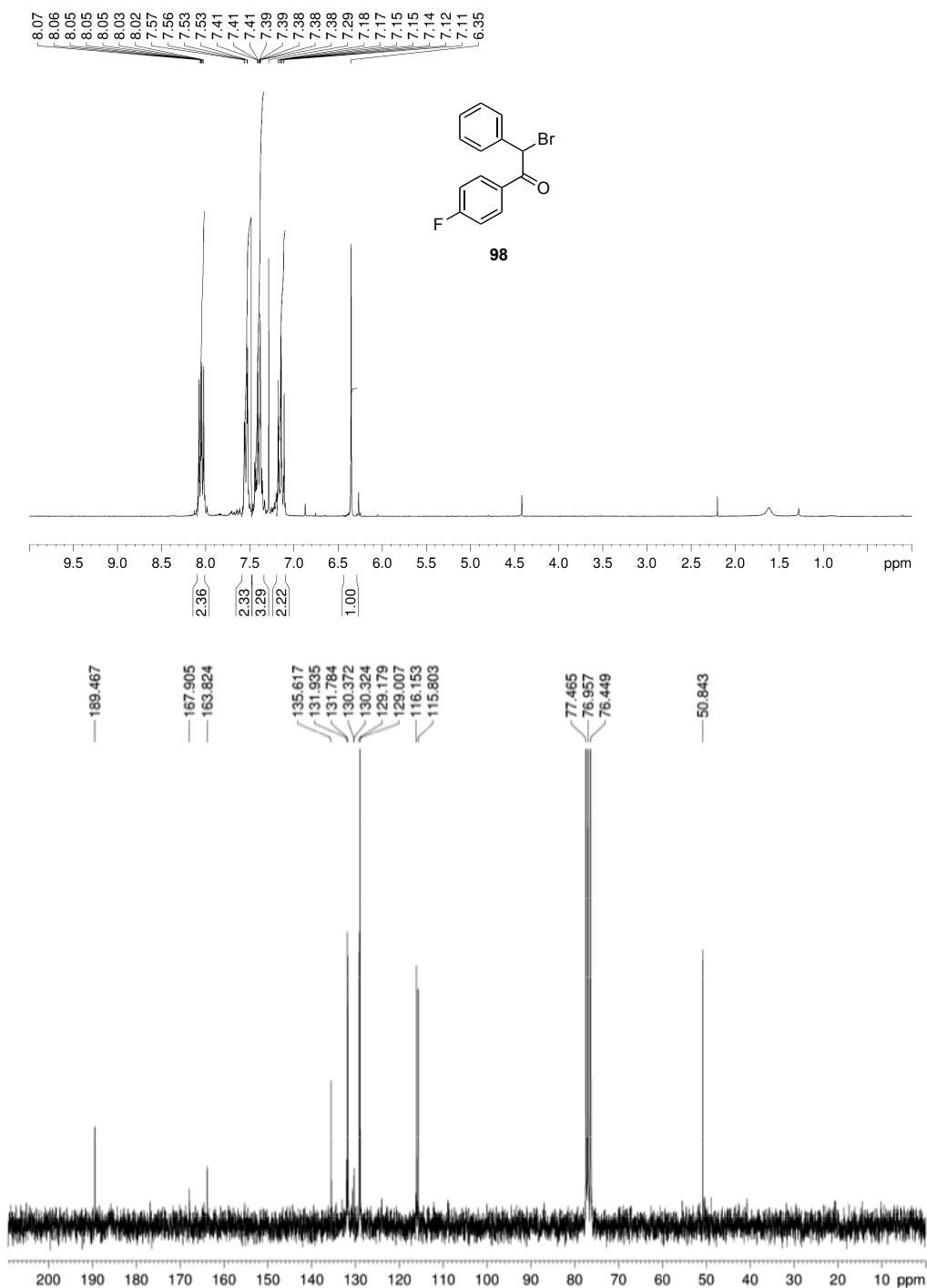


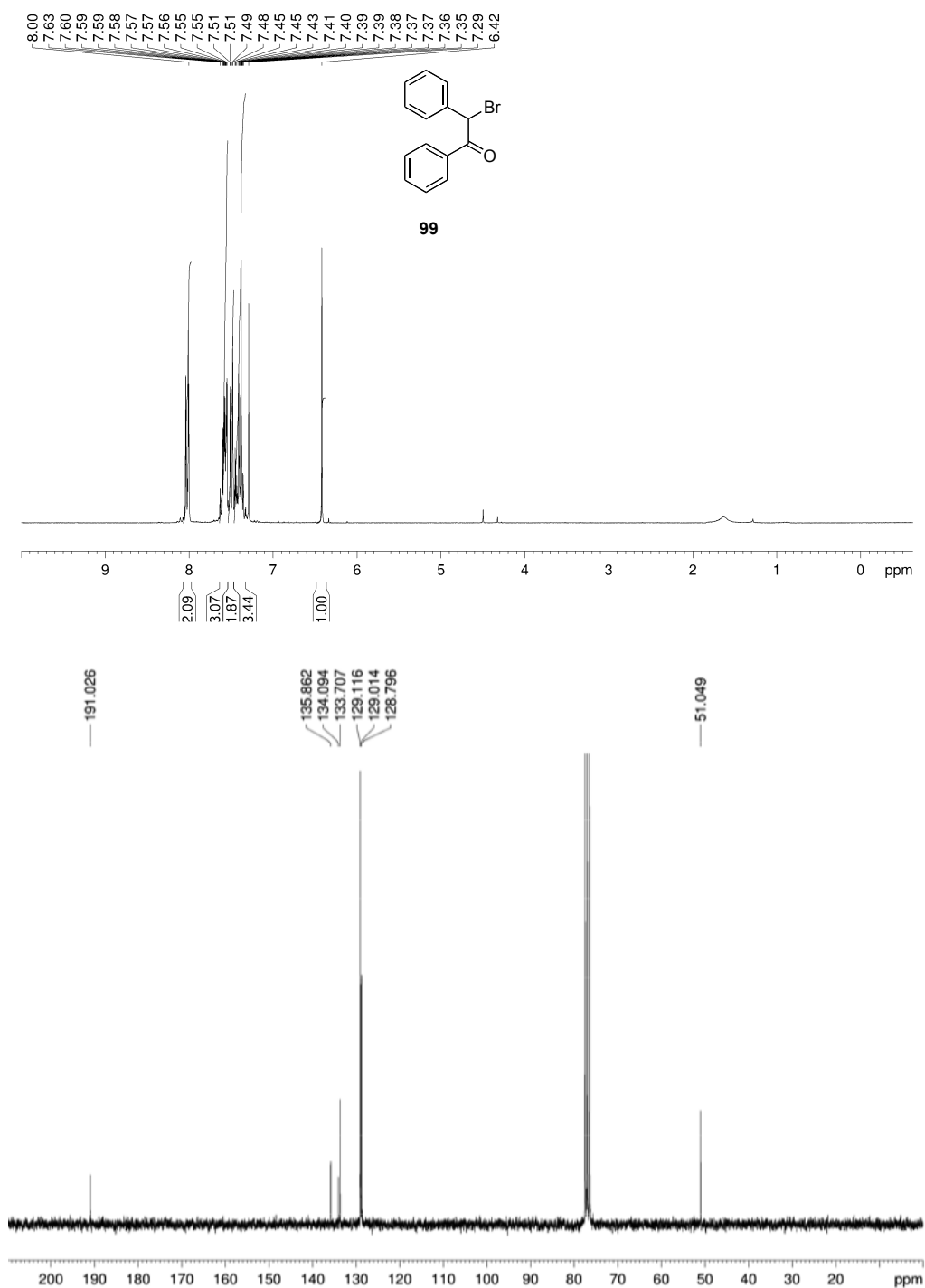


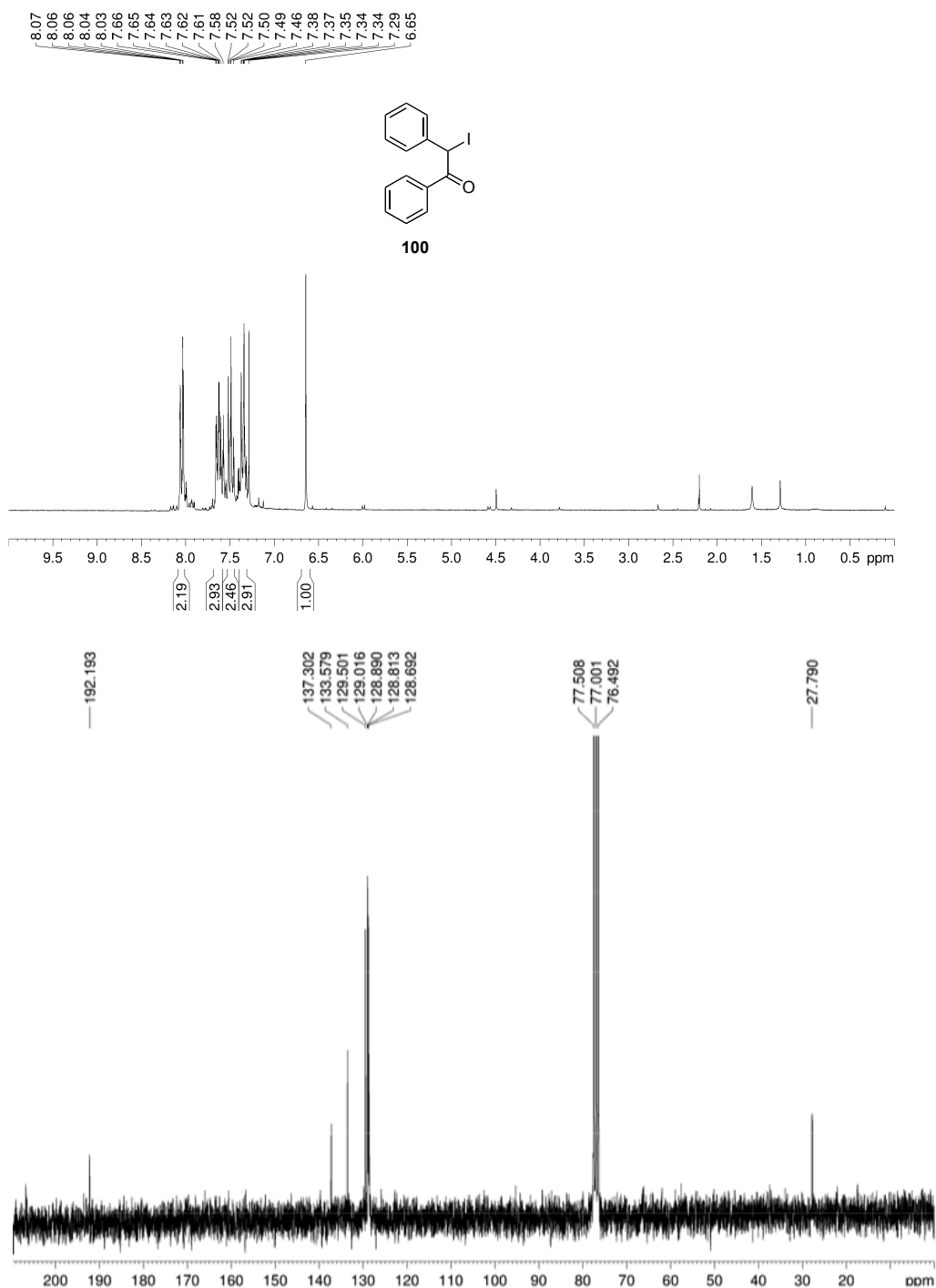


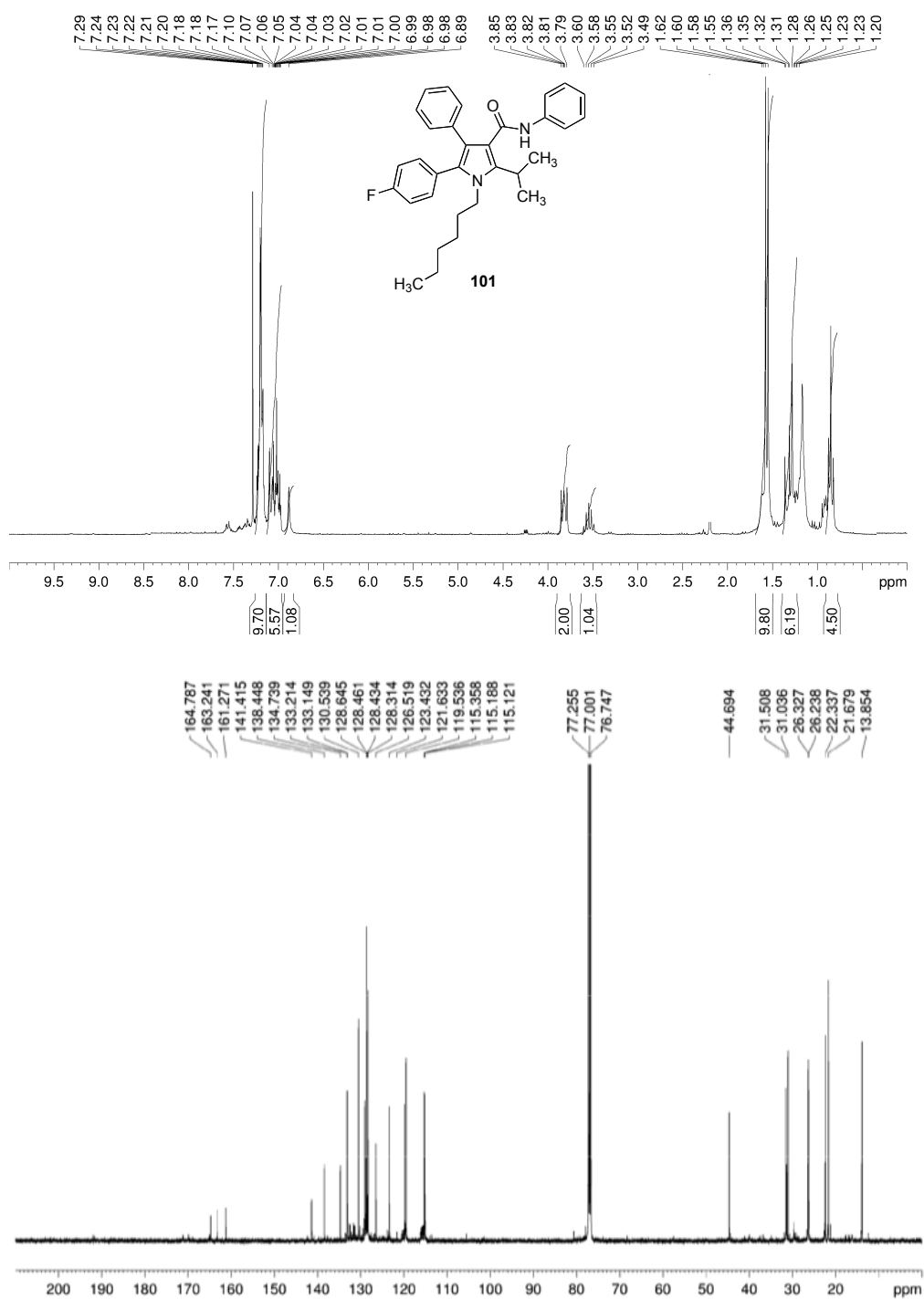


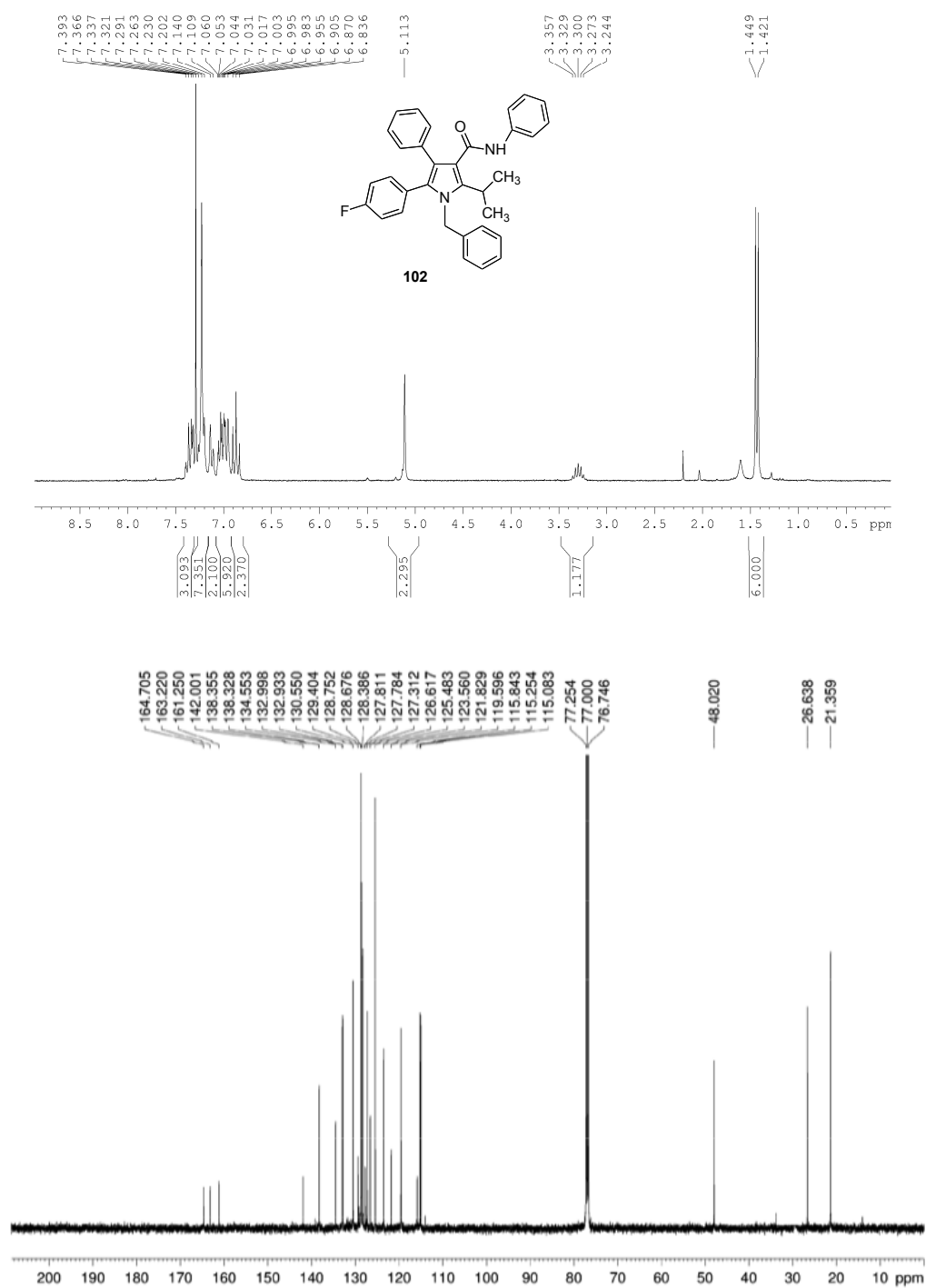


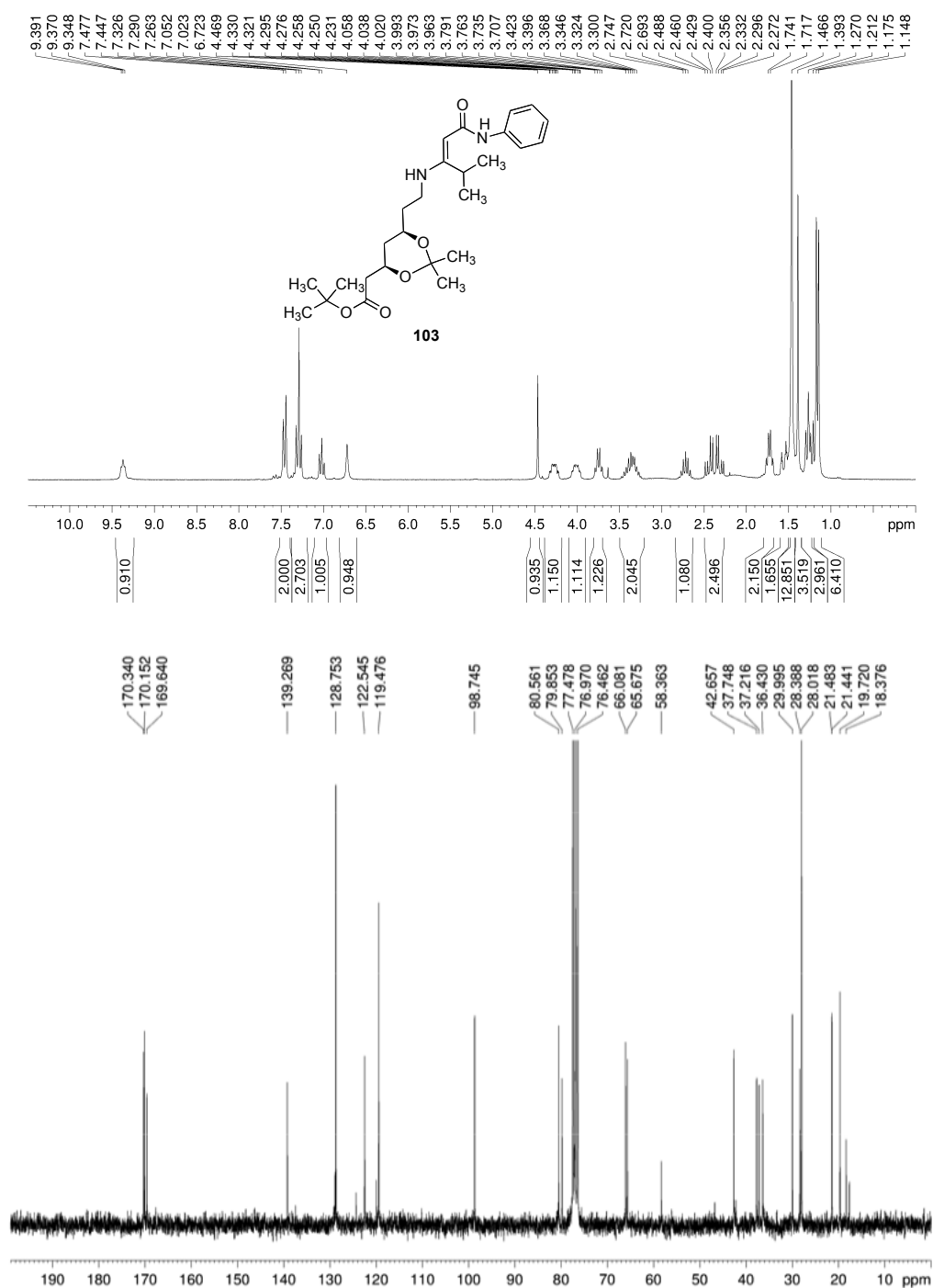


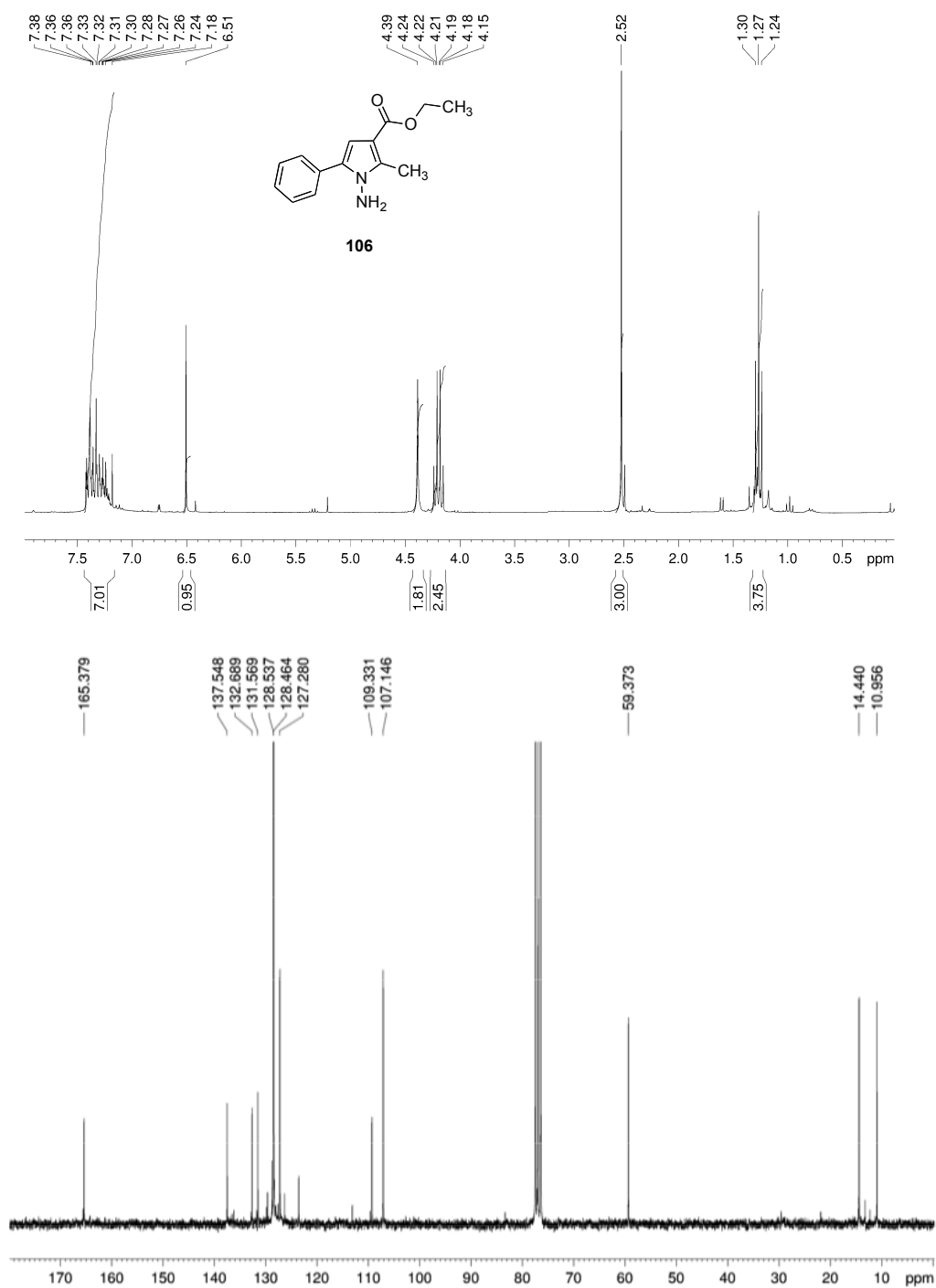


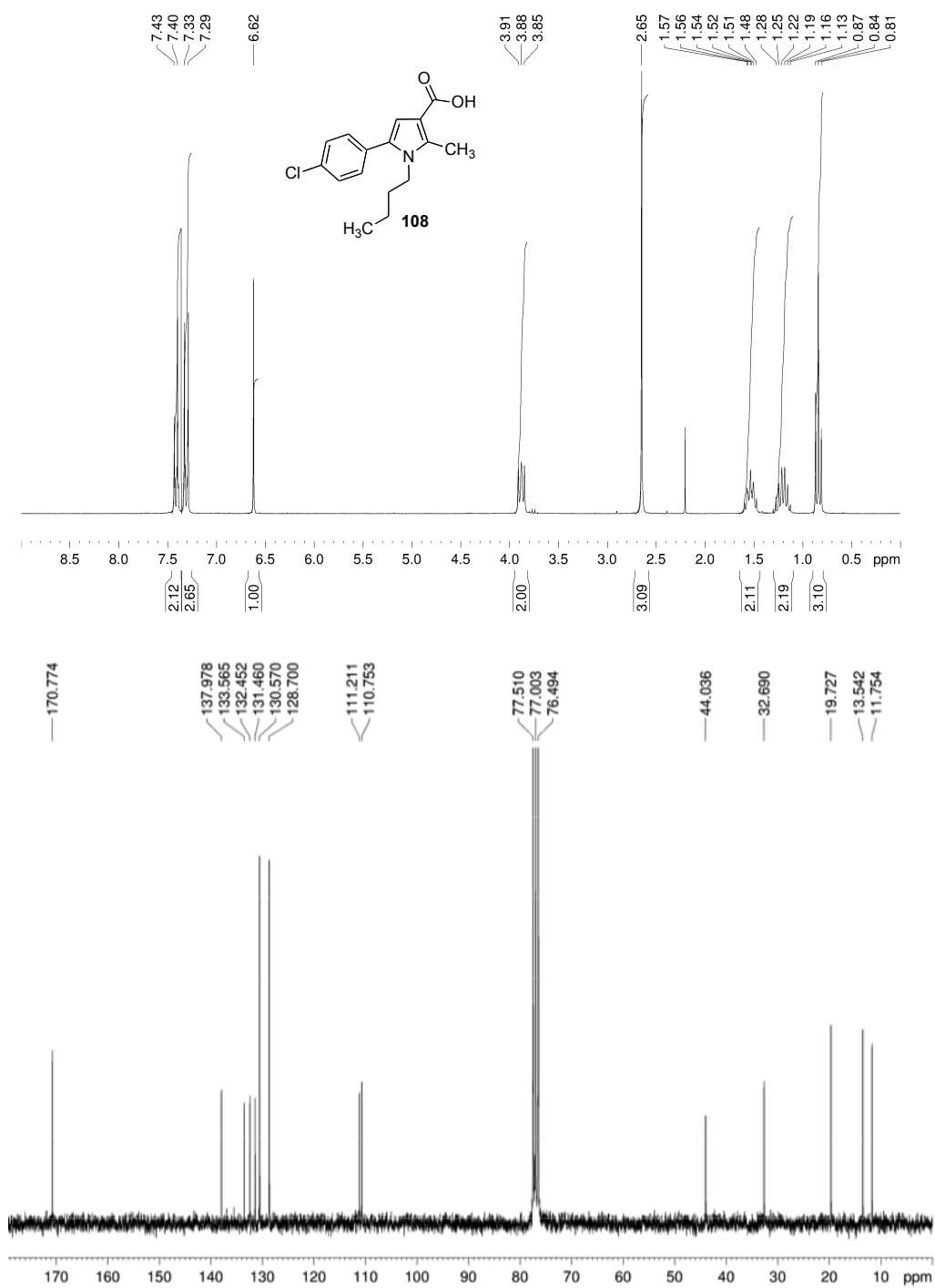


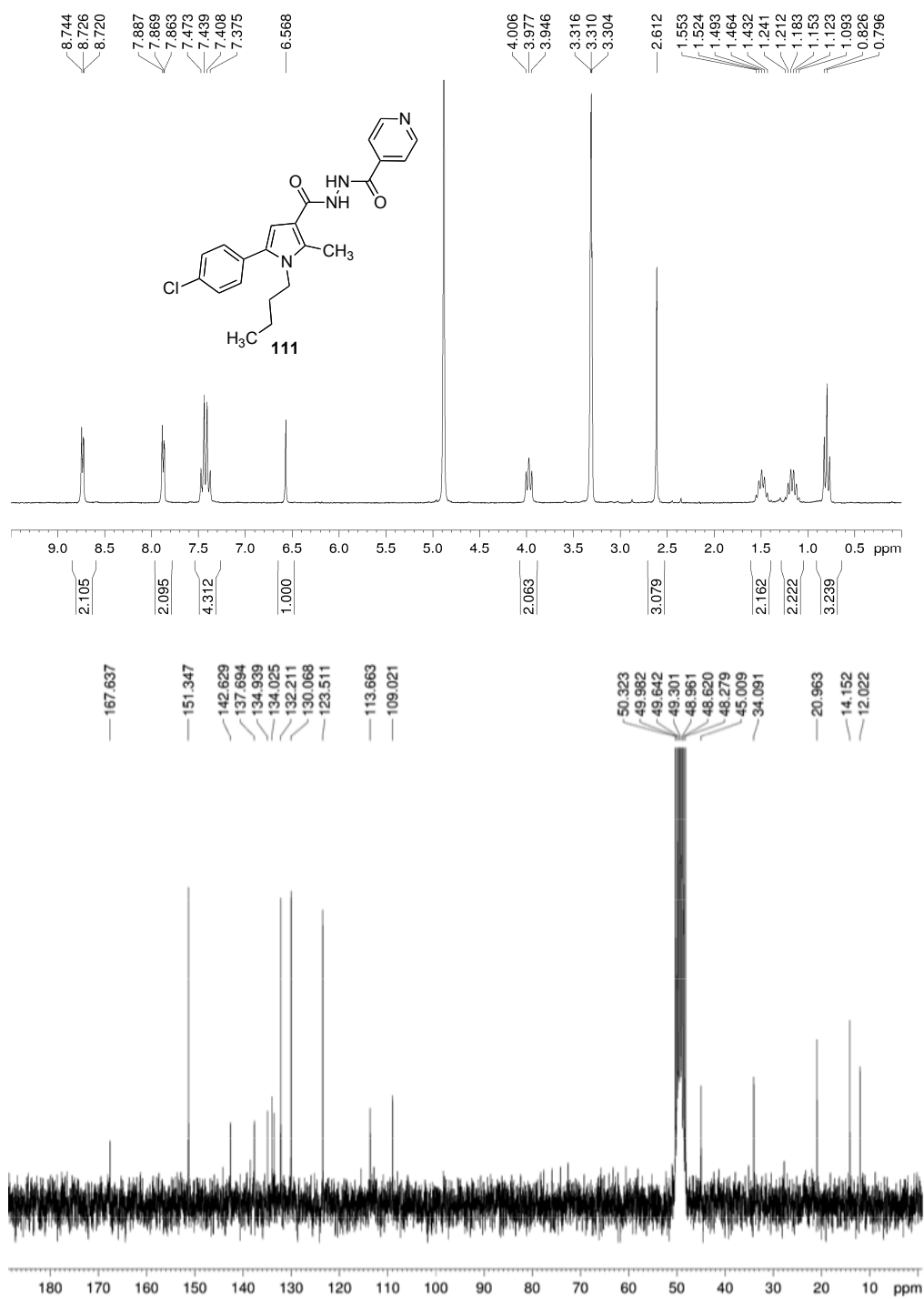


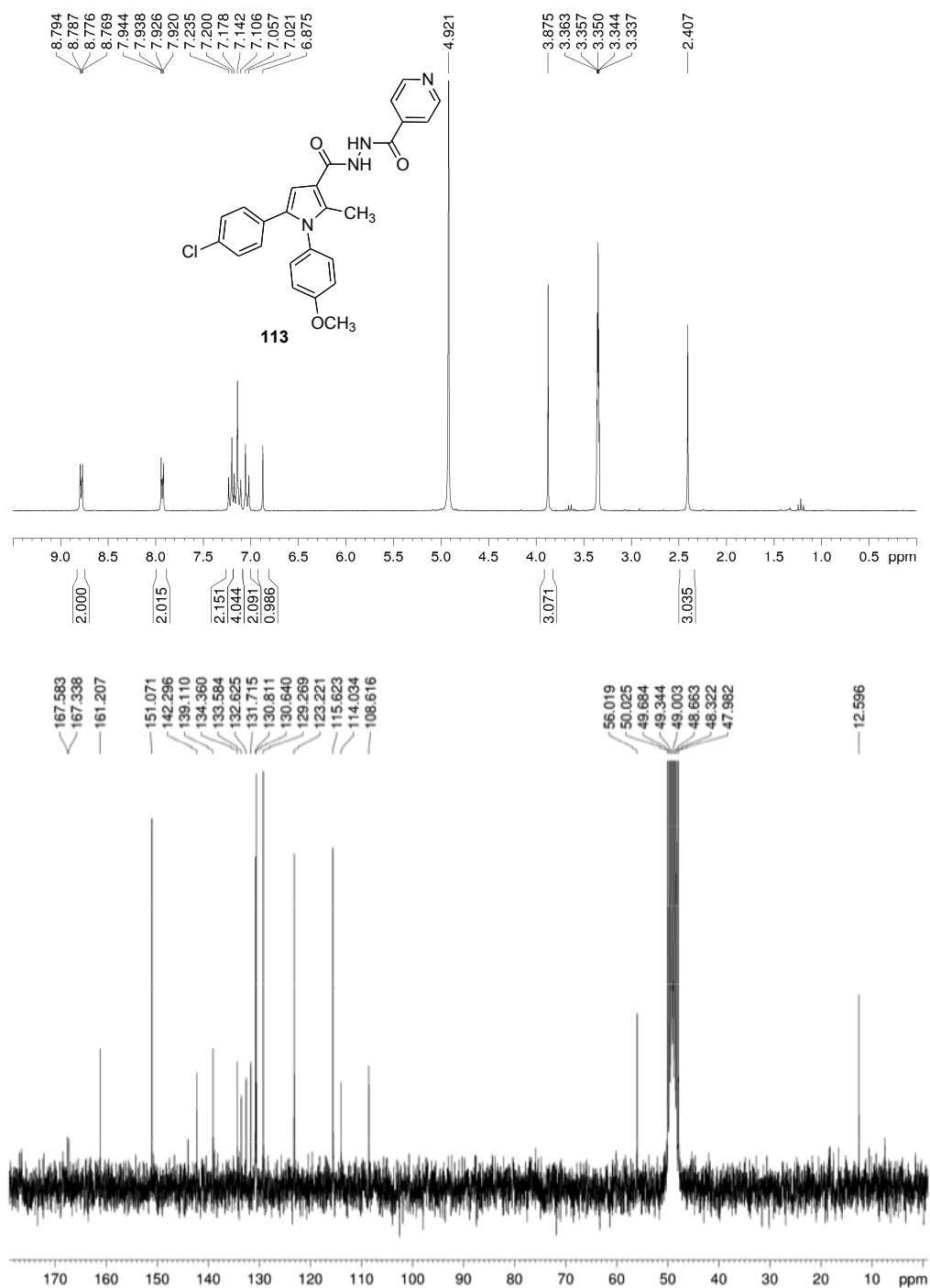


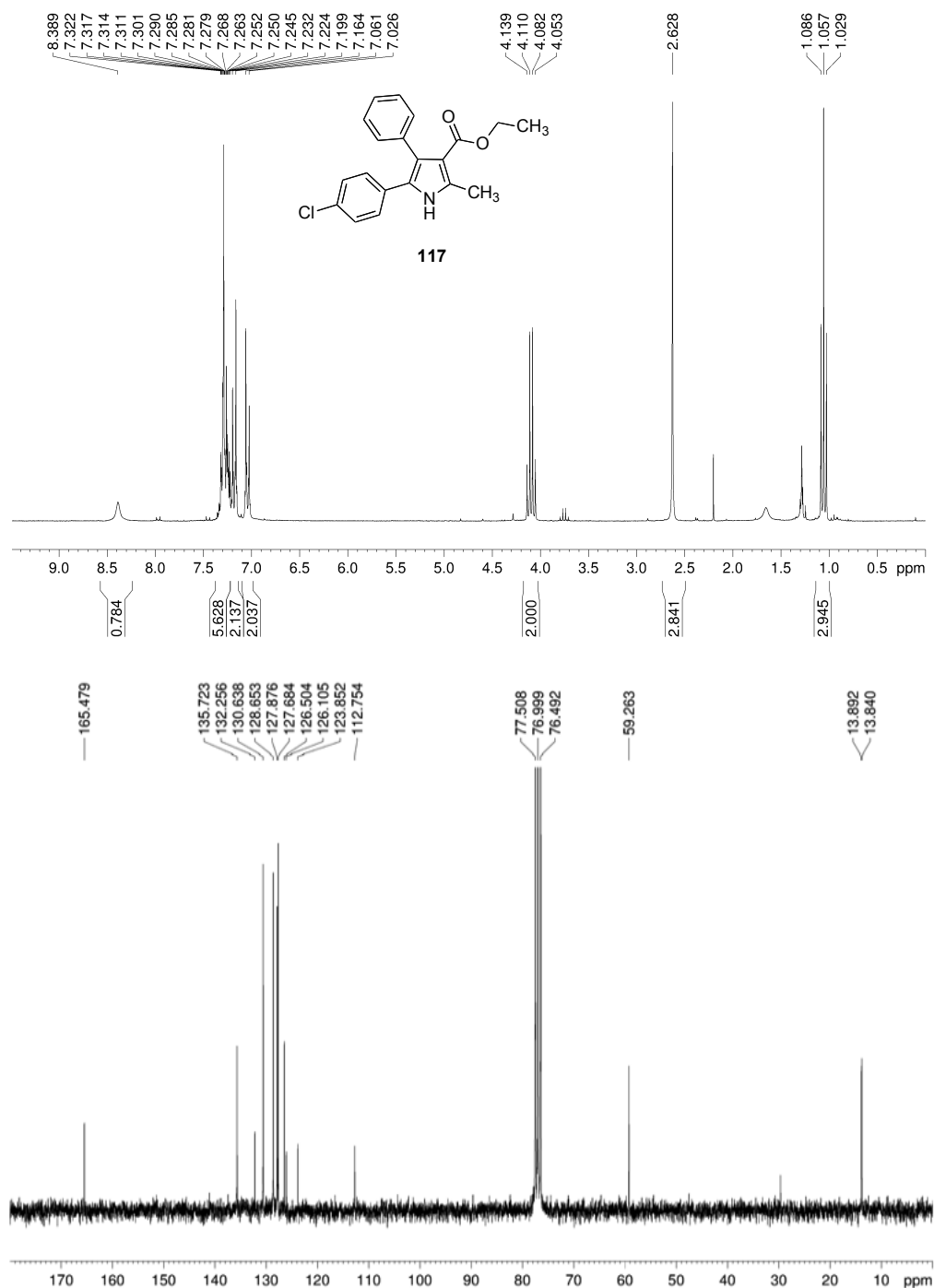


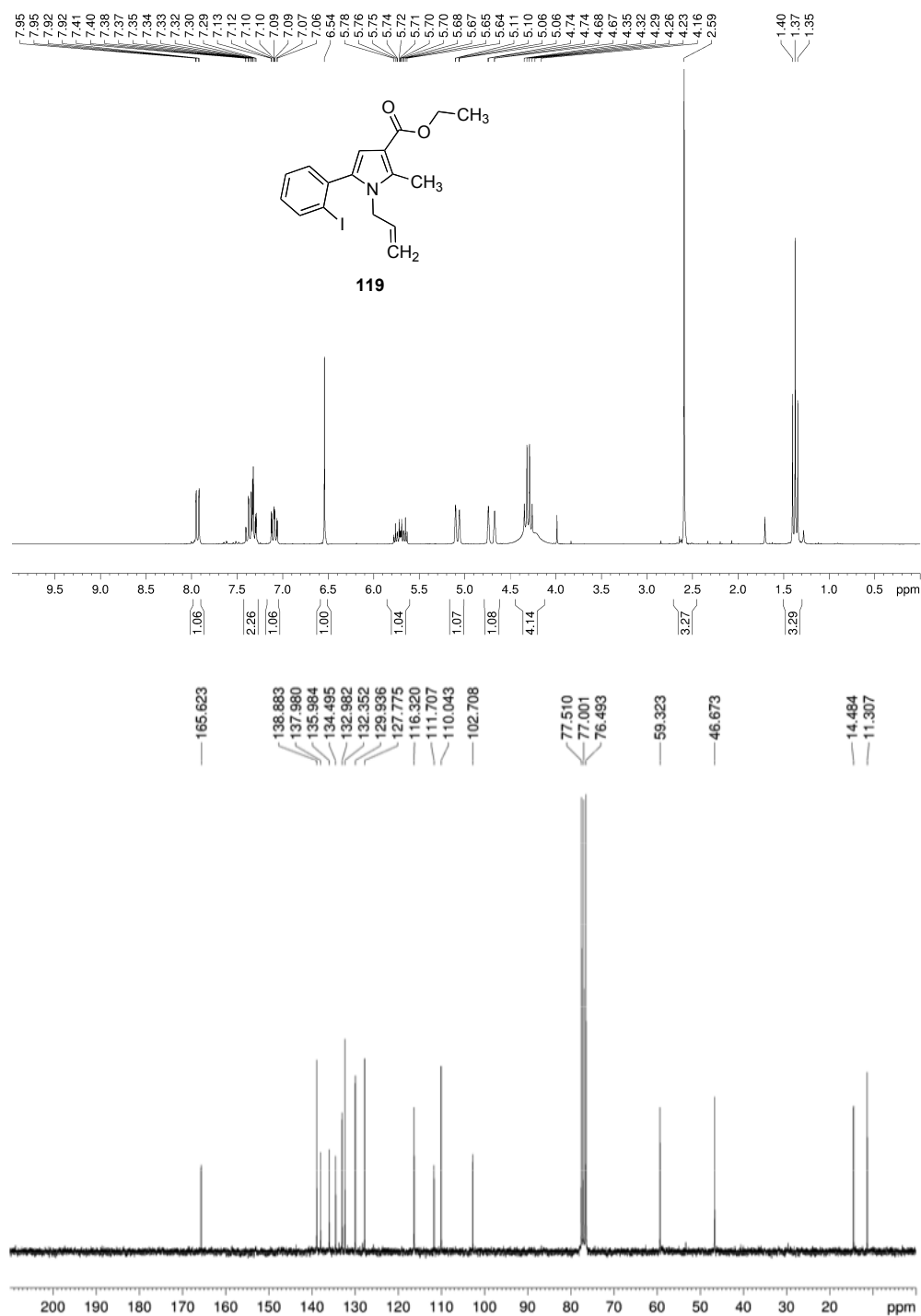


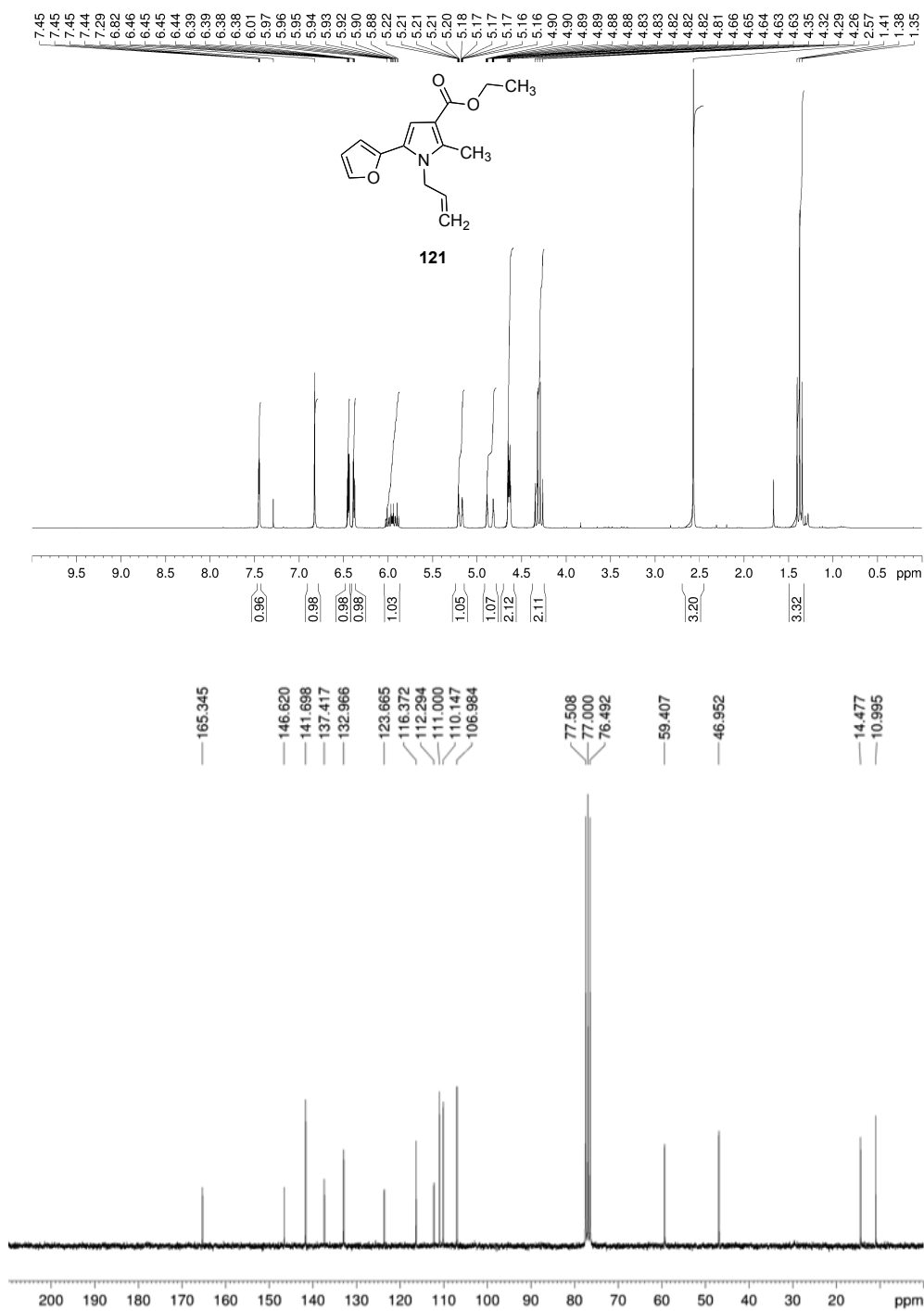


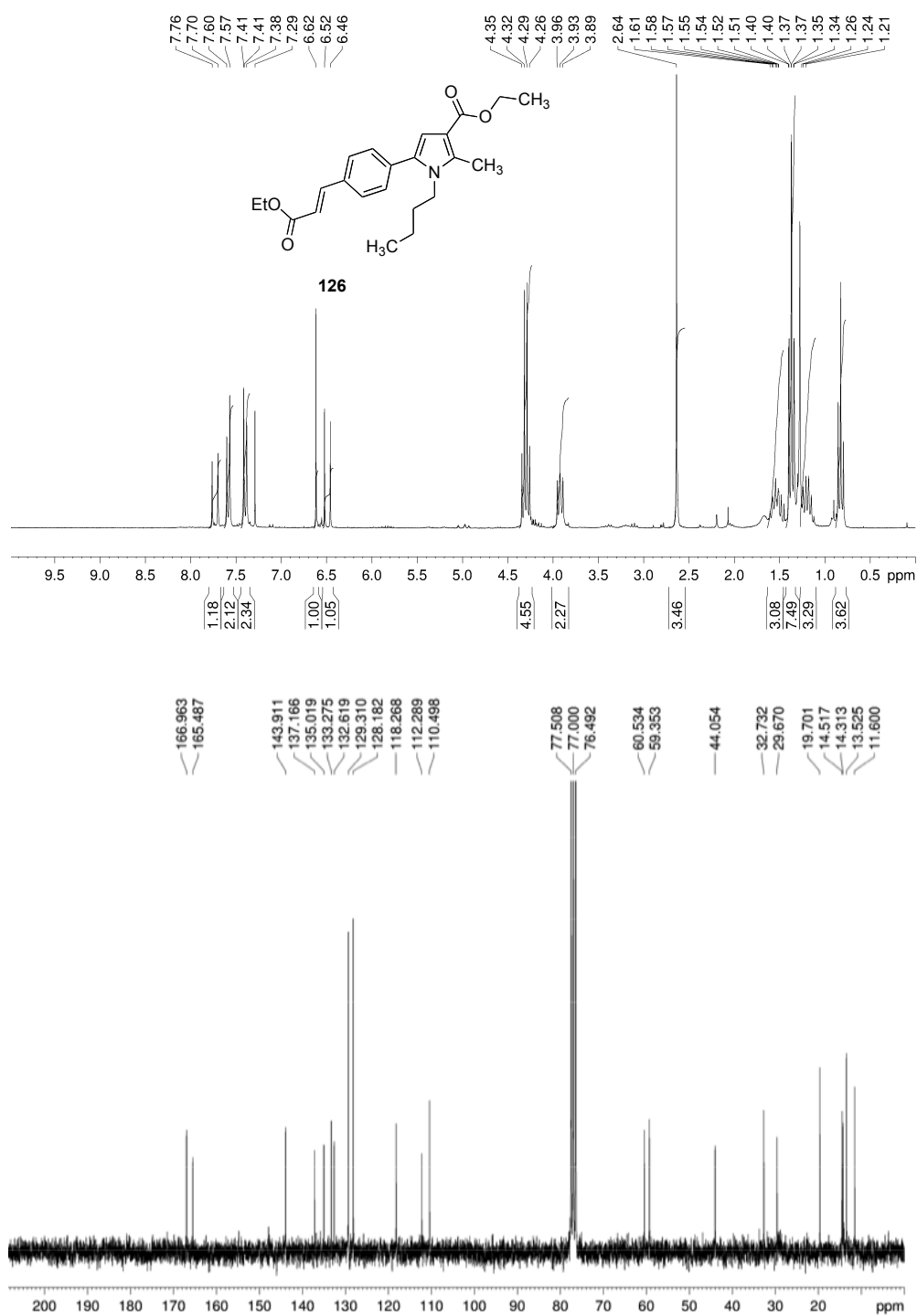


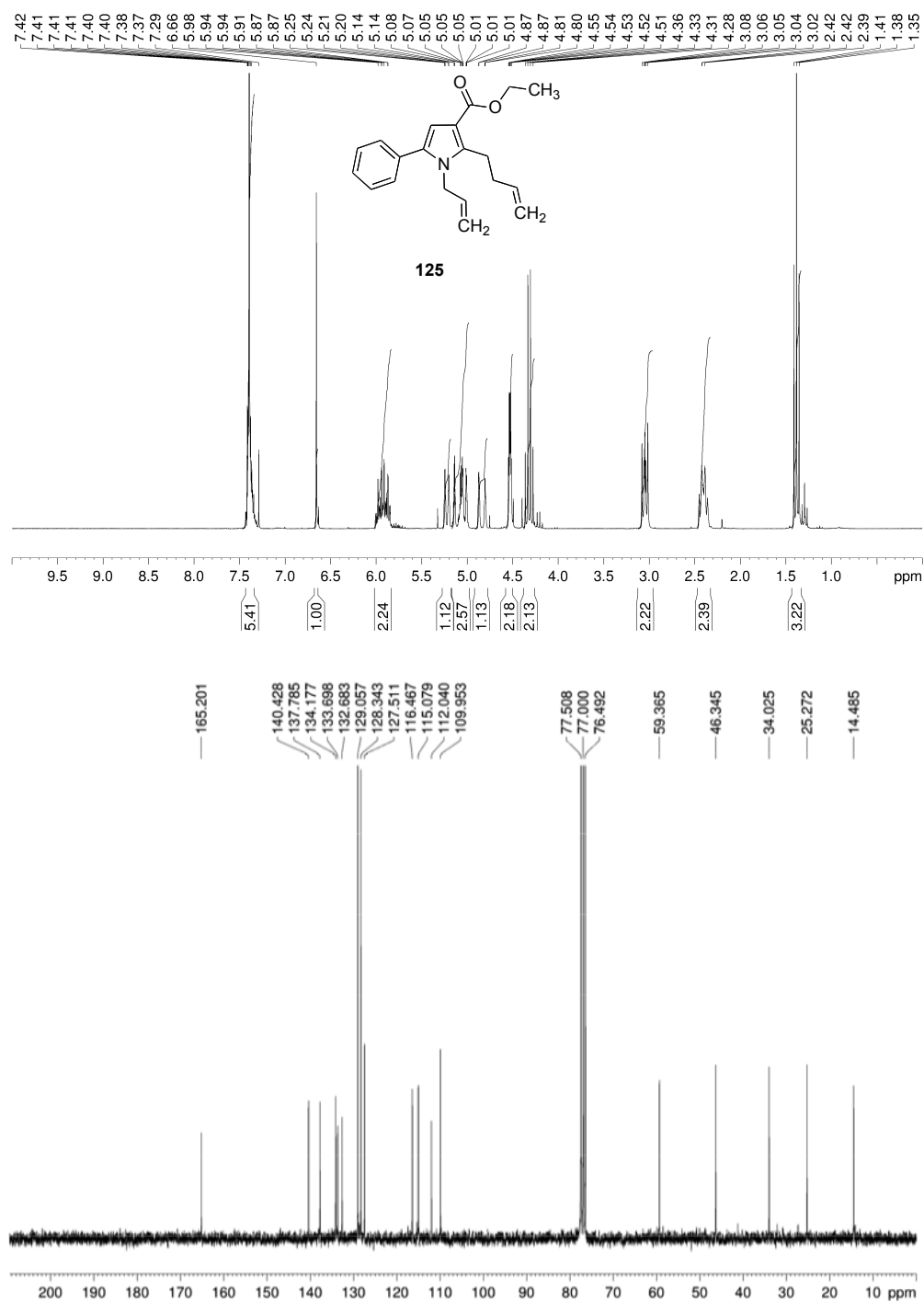


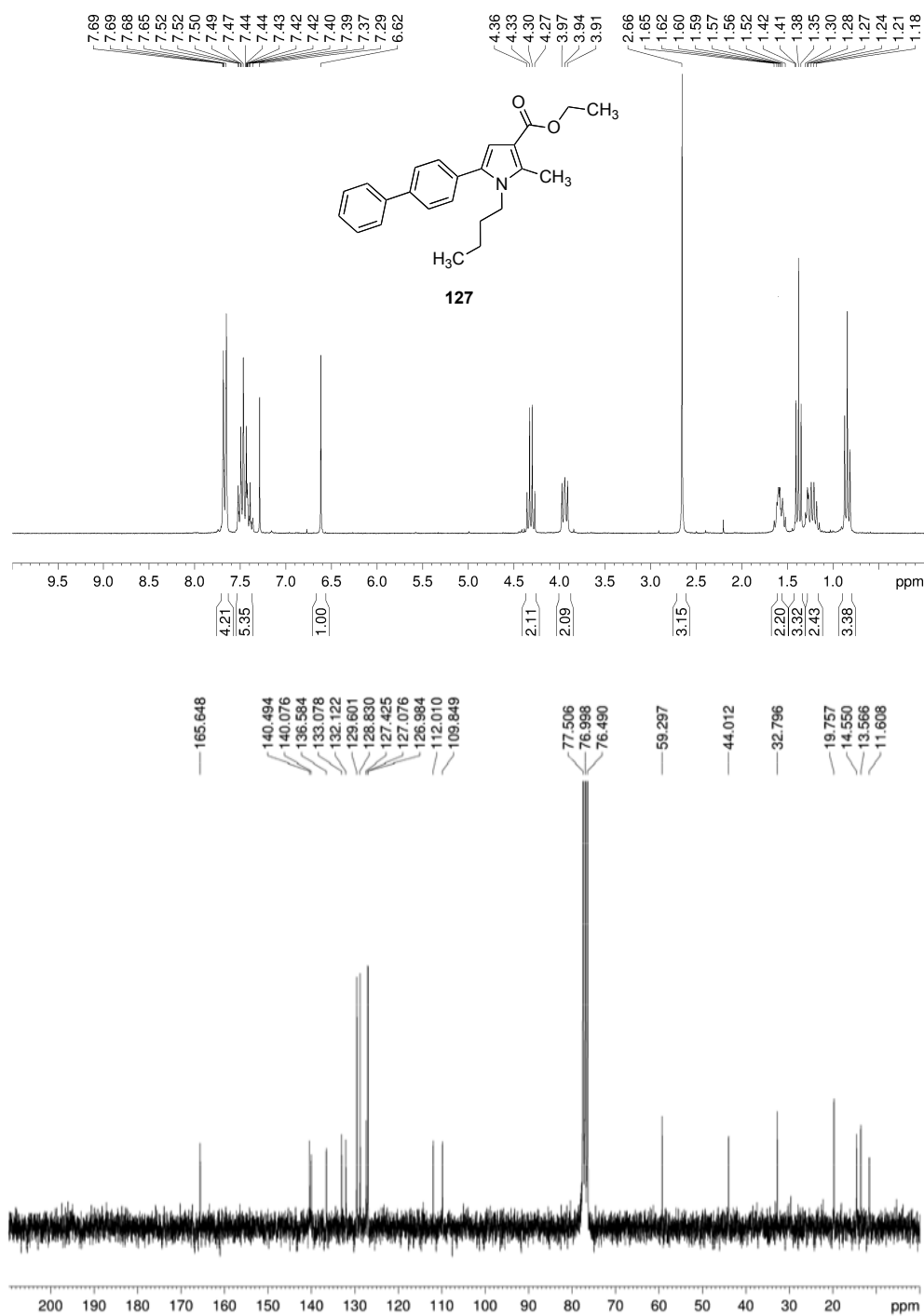


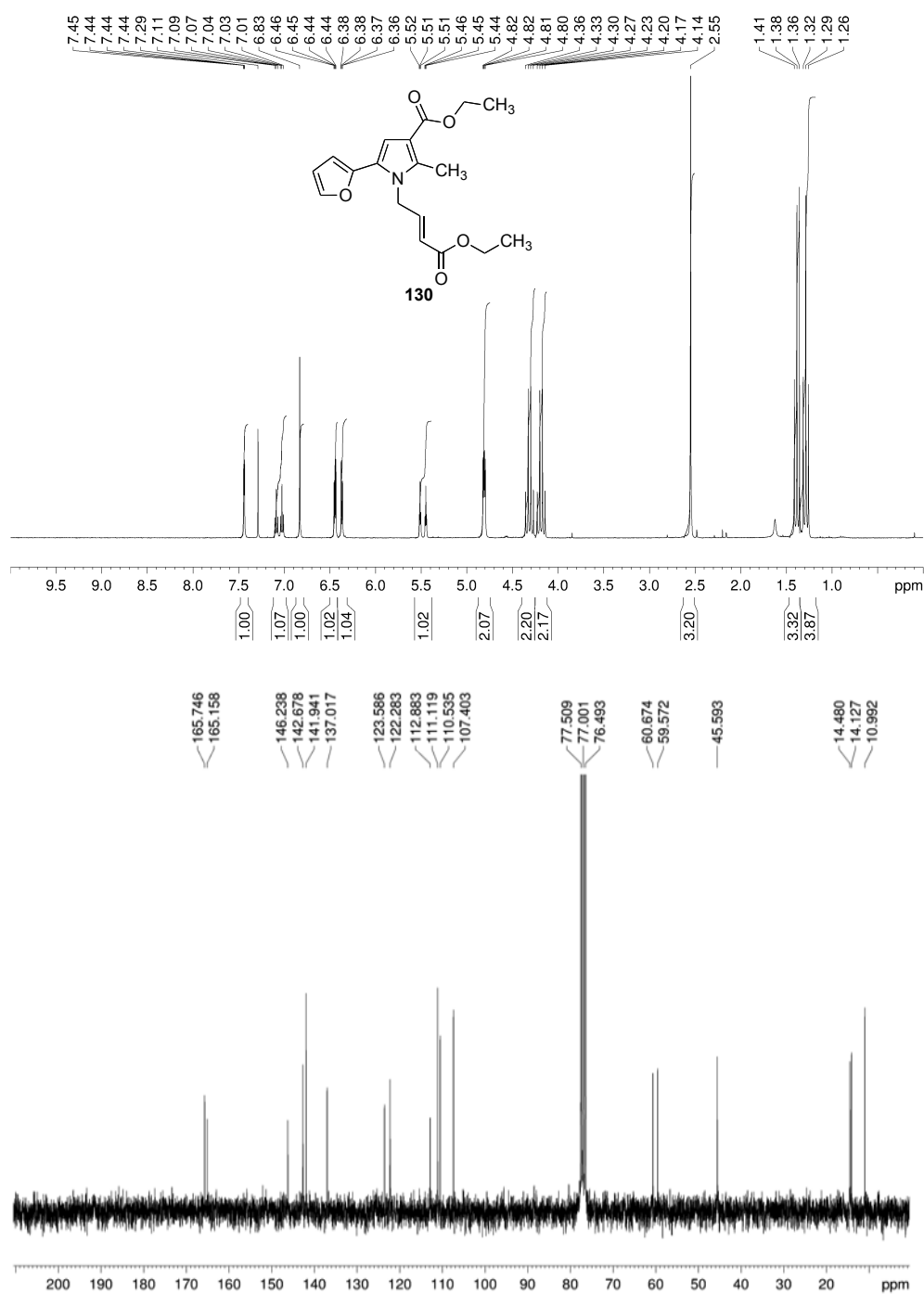


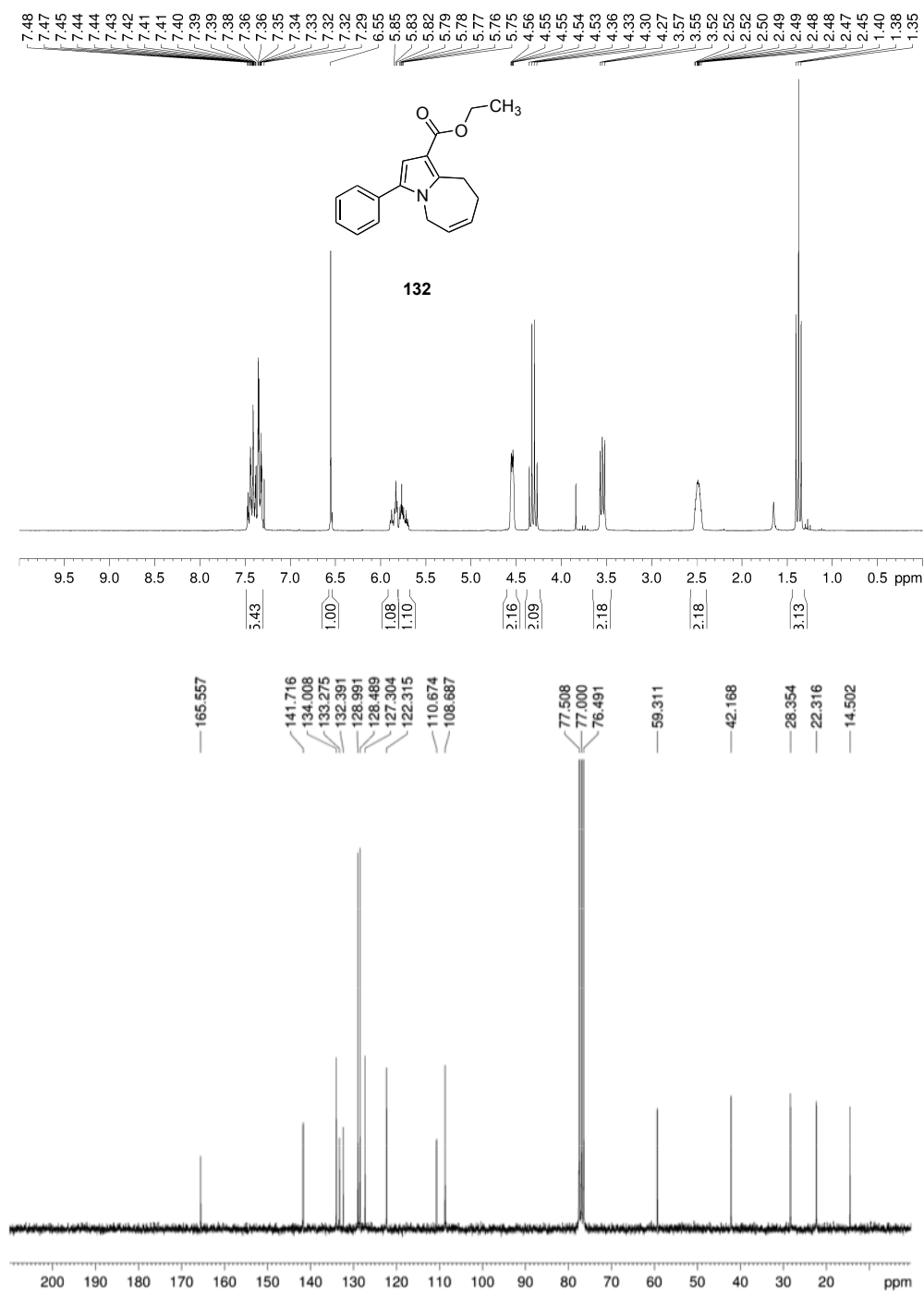


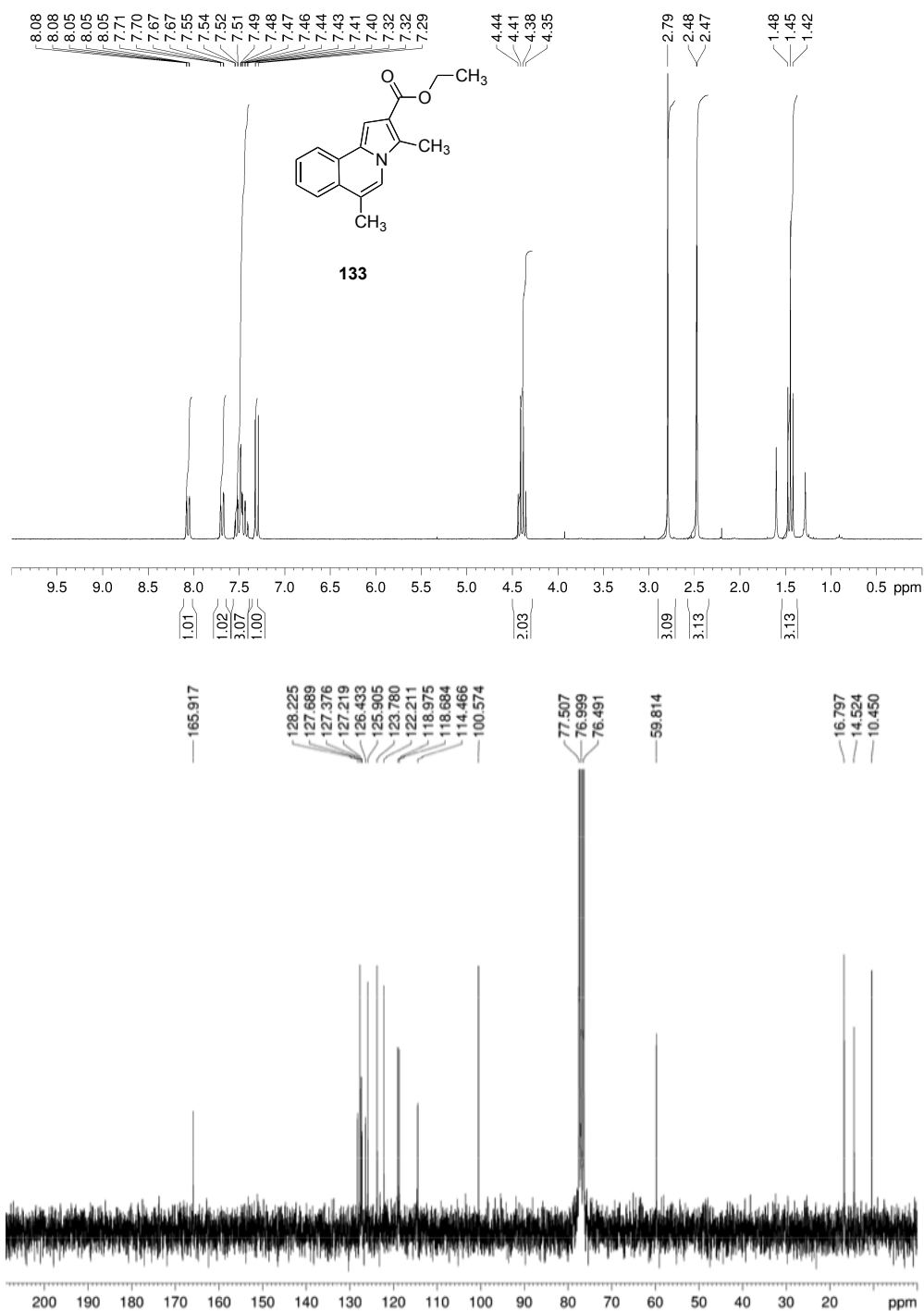


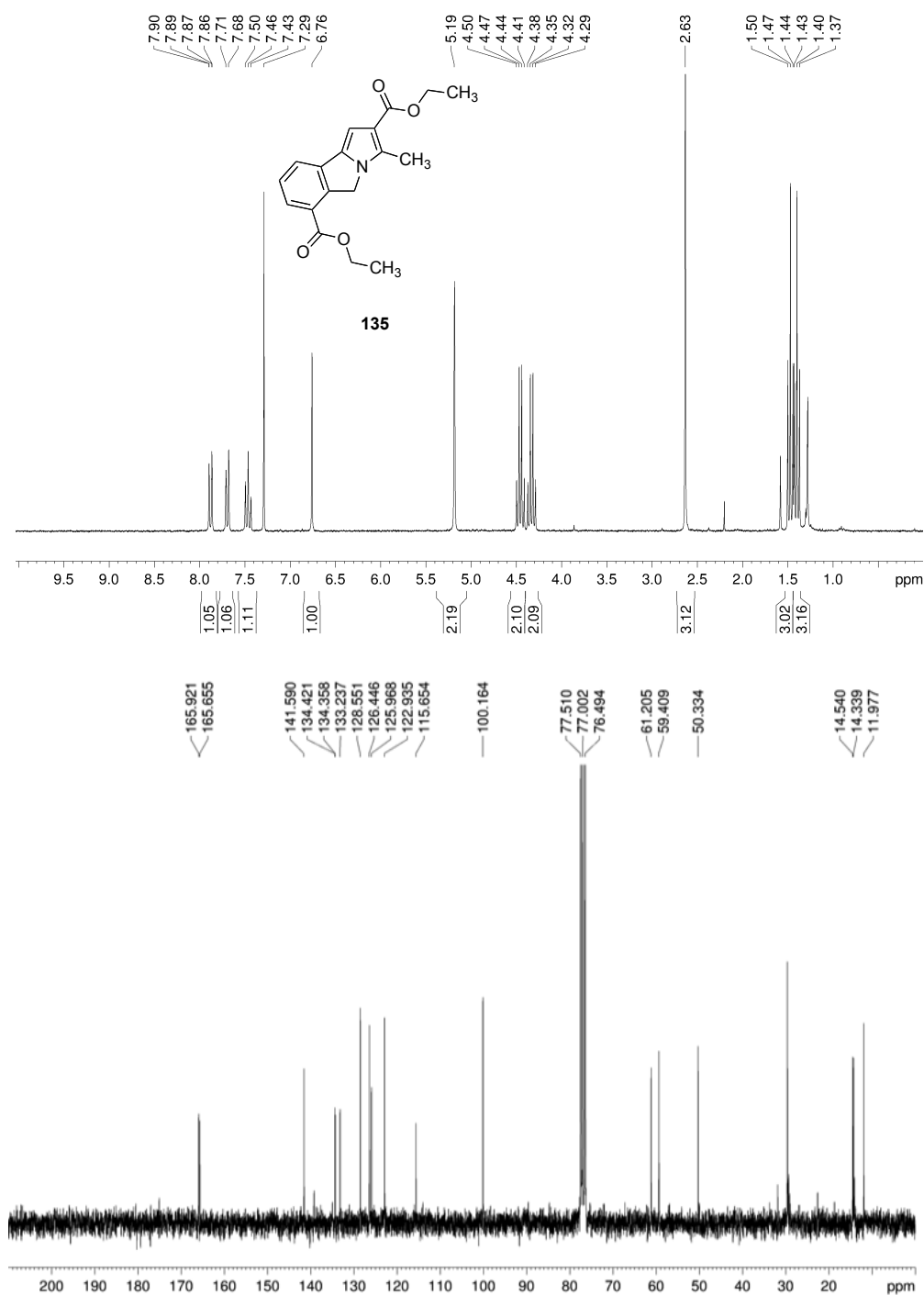


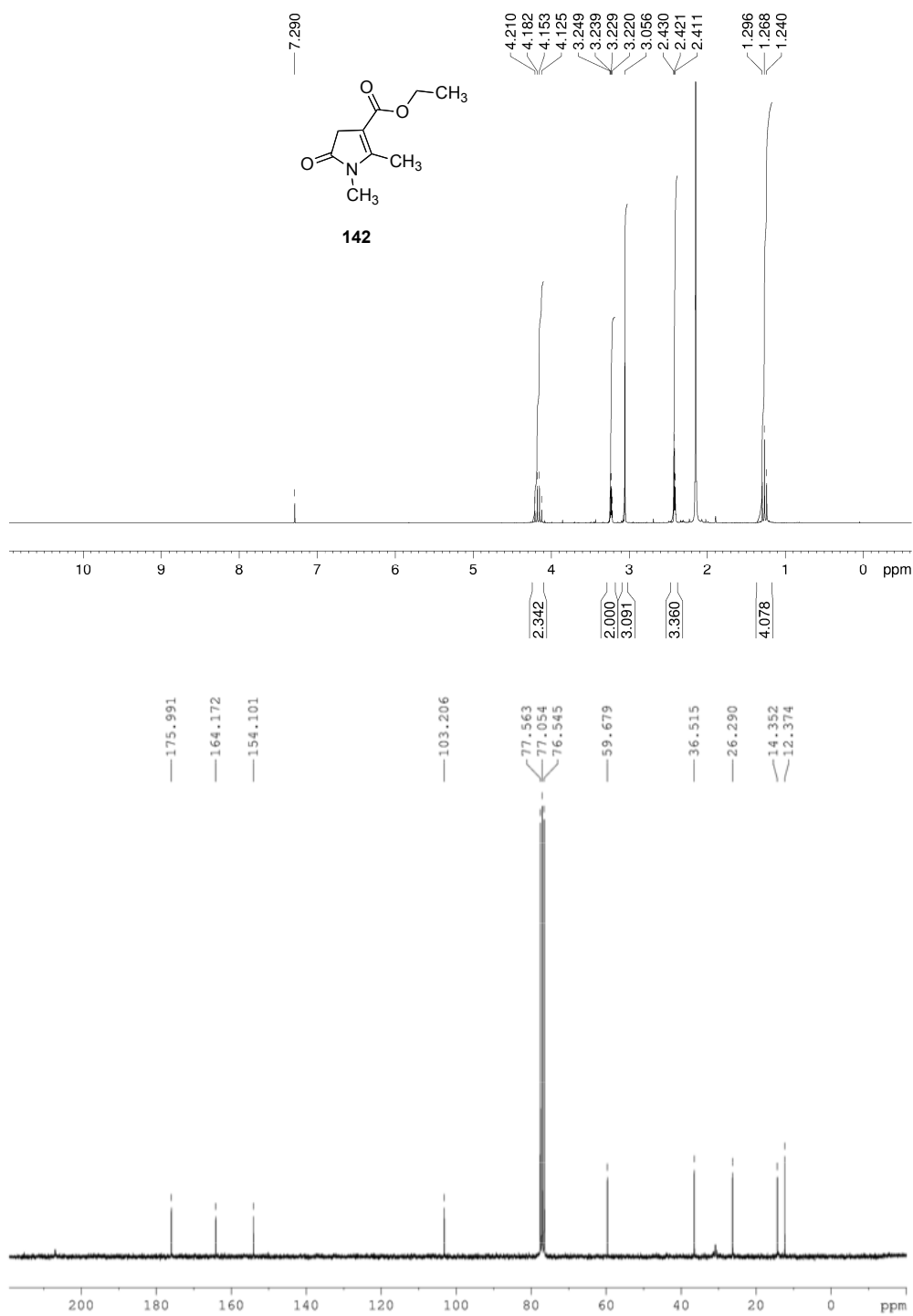


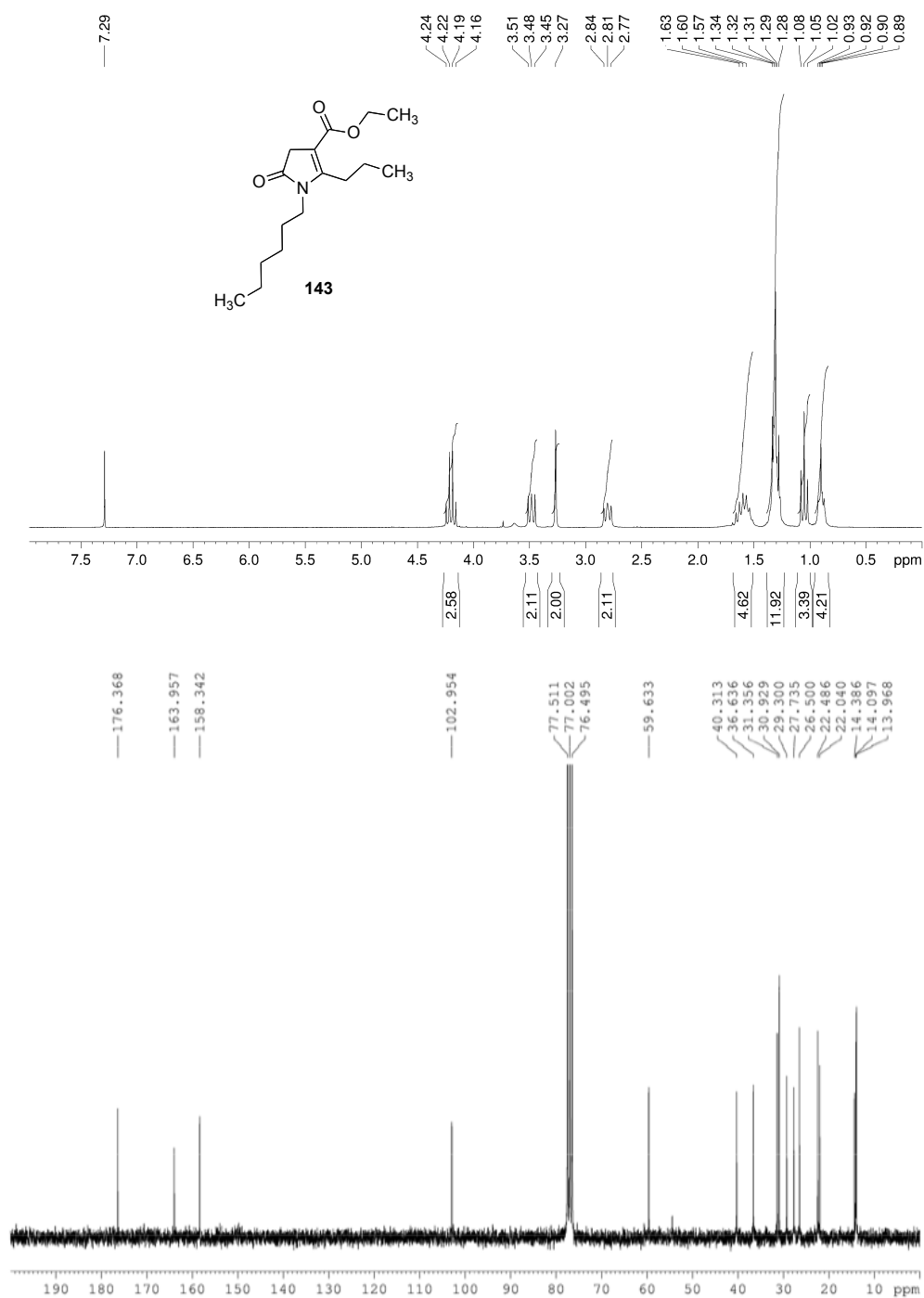


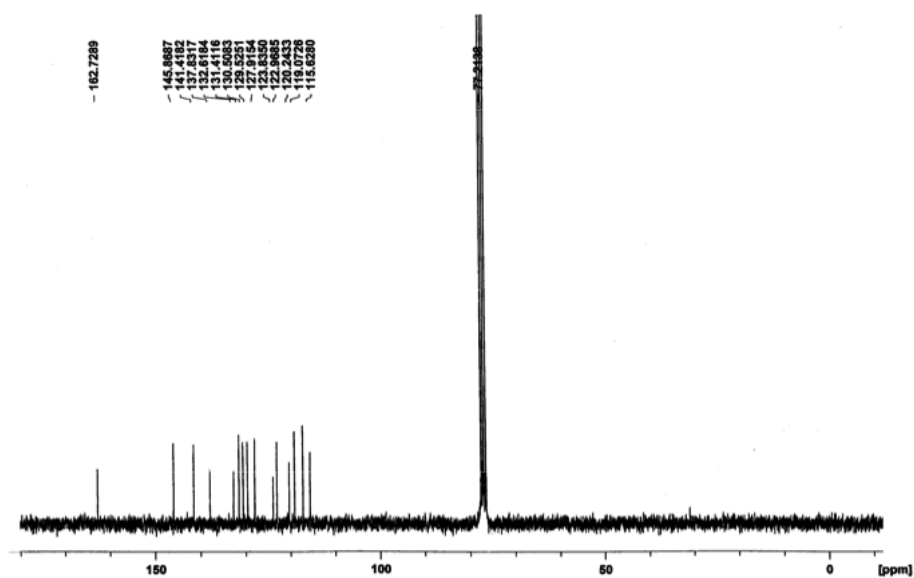
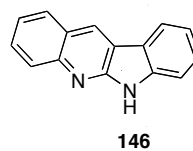


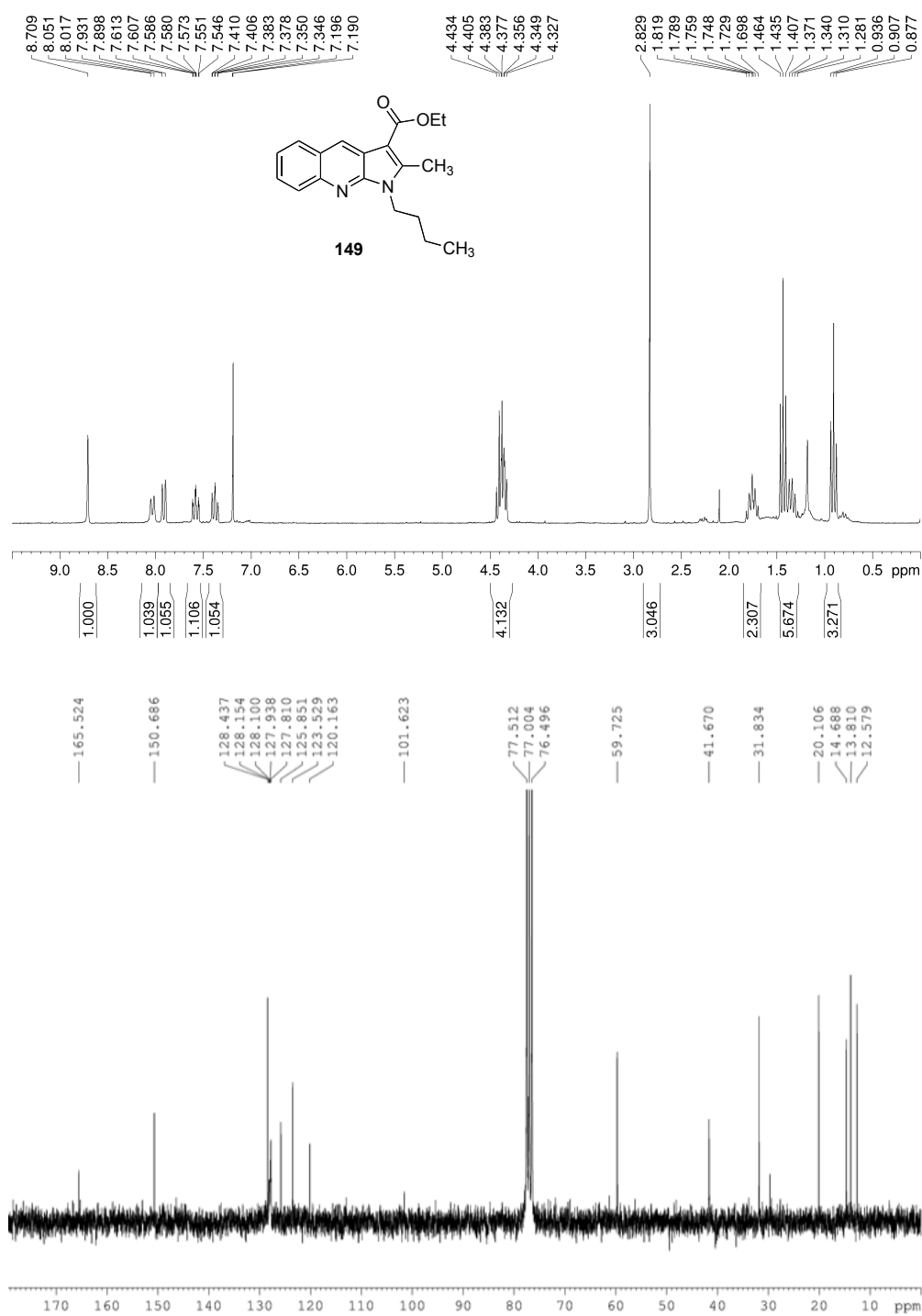


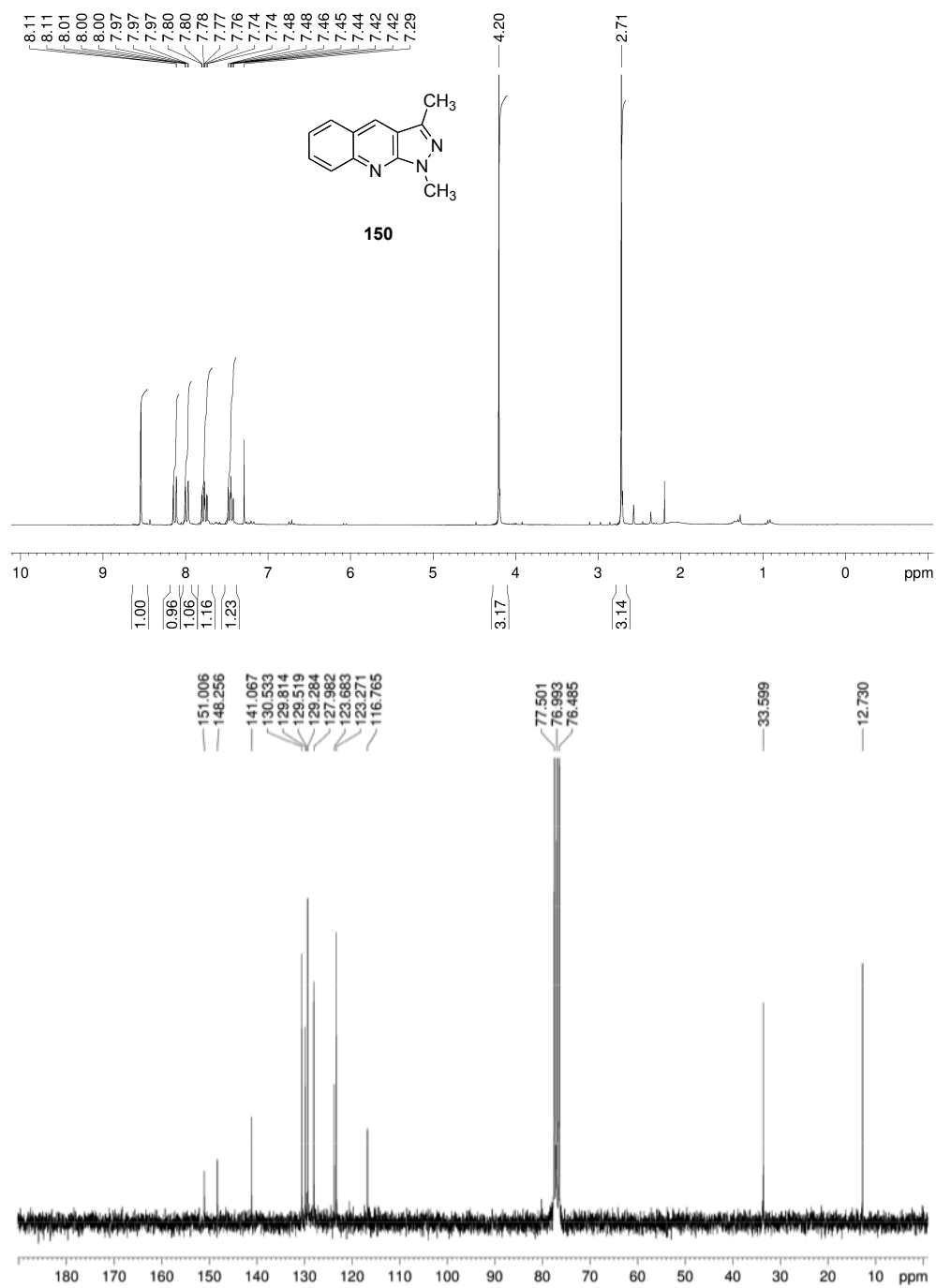


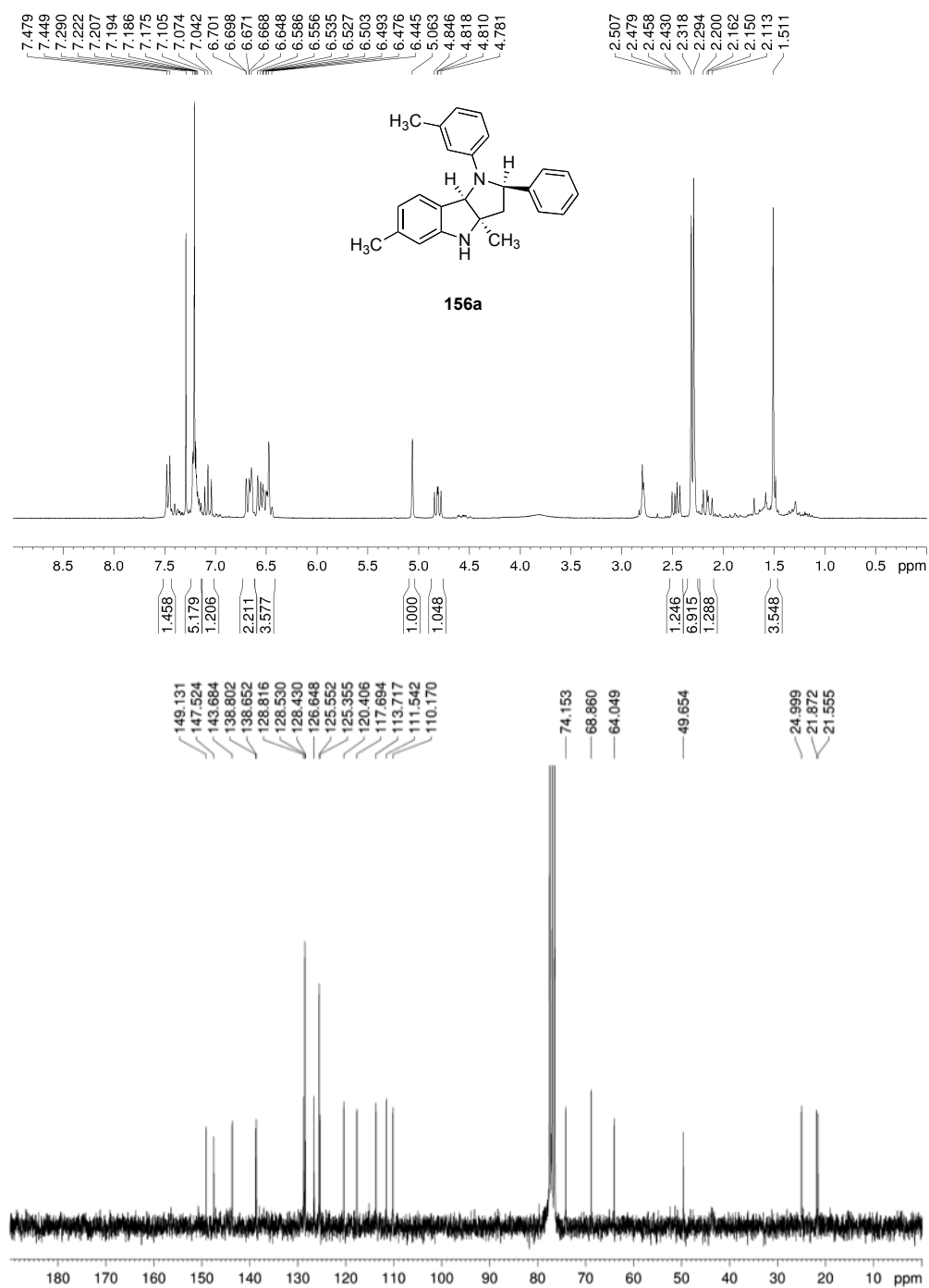


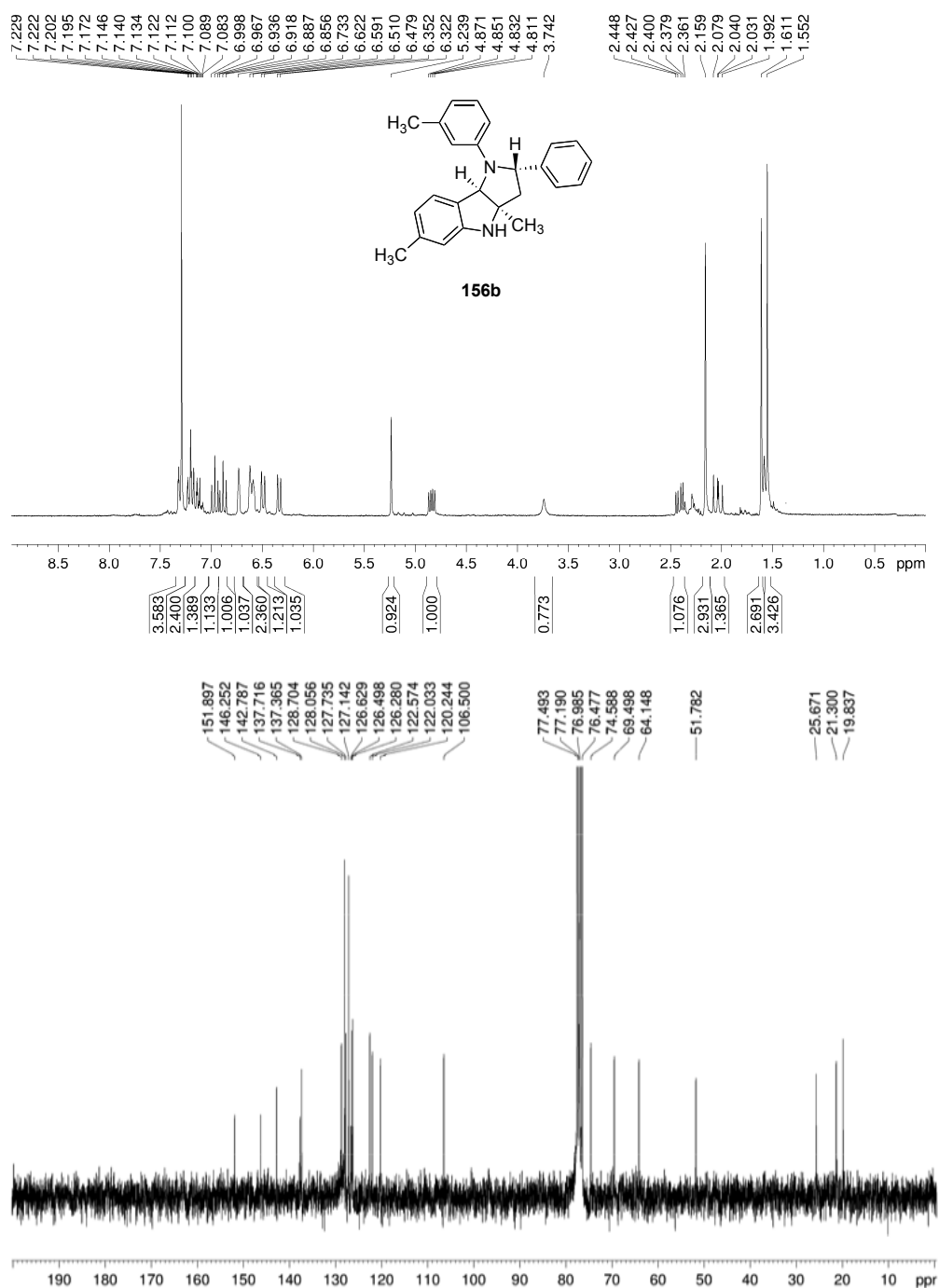


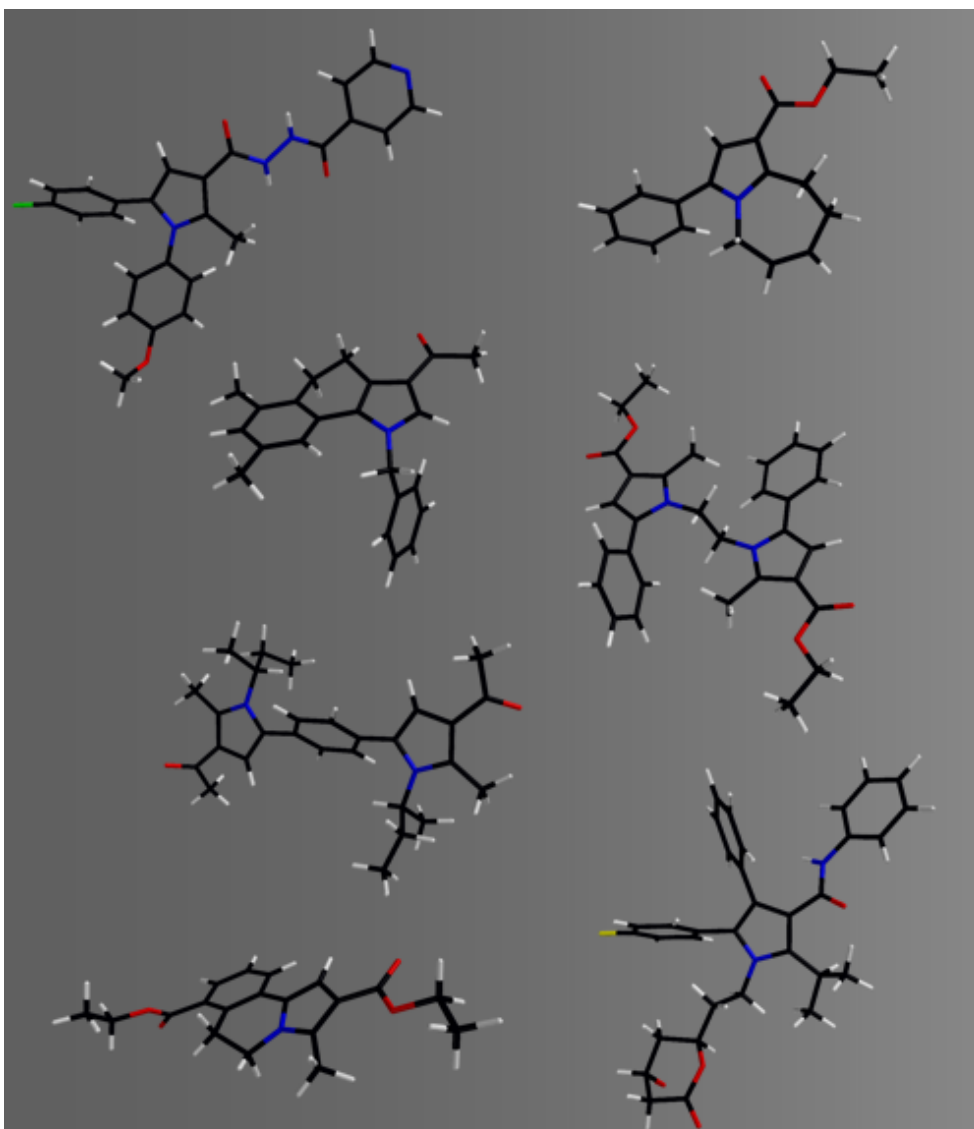












Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid